

Aus der Klinik für Vögel und Reptilien
und dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Pharmakokinetik und Verträglichkeit
von Enalapril nach oraler Einzeltierapplikation bei Brieftauben
(*Columba livia* forma domestica)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Kathrin Pees
aus Altdöbern

Leipzig, 2009

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Arwid Dauschies

Betreuer: Prof. Dr. Maria-Elisabeth Krautwald-Junghanns
Prof. Dr. Fritz Rupert Ungemach

Gutachter: Prof. Dr. Maria-Elisabeth Krautwald-Junghanns, Klinik für Vögel und
Reptilien der Universität Leipzig

Prof. Dr. Fritz Rupert Ungemach, Institut für Pharmakologie, Pharmazie
und Toxikologie der Universität Leipzig

Prof. Dr. Michael Lierz, Klinik für Vögel, Reptilien, Amphibien und
Fische der Justus-Liebig-Universität Gießen

Tag der Verteidigung: 6. Oktober 2009

meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>EINLEITUNG</u>	1
2	<u>LITERATURÜBERSICHT</u>	2
2.1	Anatomische und physiologische Voraussetzungen	2
2.1.1	Anatomie	2
2.1.1.1	Allgemeines	2
2.1.1.2	Anatomie des Herzens und der Gefäße	2
2.1.1.3	Anatomie der Nieren	3
2.1.2	Physiologie	4
2.1.2.1	Allgemeines	4
2.1.2.2	Blutfluss- und Blutdruckregulation	5
2.1.2.3	Regulation der Nierenfunktion	6
2.2	Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System	7
2.2.1	Wirkungskaskade	7
2.2.2	Renin	8
2.2.3	Angiotensinogen, Angiotensin I, II und Angiotensin-Converting-Enzyme	8
2.2.4	Aldosteron	11
2.2.5	Untersuchungen zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei Vögeln	12
2.3	Erfahrungen mit dem Einsatz pharmakologischer Substanzen zur Therapie von Herz-Kreislauf-Störungen beim Vogel	15
2.3.1	Einsatz von Herzglykosiden beim Vogel	15
2.3.2	Einsatz von β -Blockern beim Vogel	17
2.3.3	Einsatz von ACE-Hemmern beim Vogel	17
2.3.4	Einsatz von Pimobendan beim Vogel	17
2.4	Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)	18
2.4.1	Möglichkeiten der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems	18
2.4.2	Einsatz von ACE-Hemmern beim Säuger	18
2.4.3	Pharmakodynamik von Enalapril beim Säuger	20
2.4.3.1	Erwünschte Wirkungen	20
2.4.3.2	Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)	22
2.4.3.3	Überdosierung	23
2.4.3.4	Wechselwirkungen	23
2.4.4	Pharmakokinetik von Enalapril beim Säuger	23
2.4.4.1	Applikation, Resorption und Bioverfügbarkeit	23
2.4.4.2	Elimination, Halbwertszeit und Maximaler Wirkspiegel (C_{\max})	24
2.4.4.3	Dosis und Dosisanpassung	25
2.4.5	Einsatz von Enalapril beim Vogel	25
3	<u>TIERE, MATERIAL UND METHODEN</u>	28
3.1	Tiere	28
3.1.1	Herkunft, Anzahl, Unterbringung	28
3.1.2	Gesundheitskontrollen, Voruntersuchungen	29

II

3.1.3	Tierversuchsgenehmigung	30
3.2	Versuchsaufbau	30
3.2.1	Allgemeines	30
3.2.2	Klinische Kontrolle des Gesundheitszustandes	31
3.2.3	Untersuchung zur Verträglichkeit von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil A)	32
3.2.3.1	Gruppenaufteilung und Applikation	32
3.2.3.2	Klinische Untersuchung	34
3.2.3.3	Blutprobenentnahme und –untersuchung	34
3.2.3.4	Bestimmung der Wasser- und Futteraufnahme sowie Beurteilung der Faeces	36
3.2.3.5	Elektrokardiographische Untersuchung	36
3.2.4	Untersuchung zur Pharmakokinetik von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil B)	37
3.2.4.1	Gruppenaufteilung	37
3.2.4.2	Applikation und Entnahme der Blutproben	37
3.2.4.3	Prinzip zum Nachweis von Enalaprilat	40
3.2.4.4	Herstellung der Eichproben	43
3.2.4.5	Probenaufarbeitung	43
3.2.4.6	Geräte und Materialien	44
3.2.4.7	Bestimmungsverfahren / Analyse	44
3.2.4.8	Chemikalien	45
3.2.4.9	Pharmakokinetische Auswertung	45
3.2.4.10	Validierung der Methodik	46
3.3	Statistische Auswertung	47
4	<u>ERGEBNISSE</u>	48
4.1	Untersuchung zur Verträglichkeit von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil A)	48
4.1.1	Akklimatisationsphase	48
4.1.2	Tägliche Überwachung des Gesundheitsstatus in der Applikationsphase	49
4.1.3	Klinische Untersuchung	51
4.1.4	Futter- und Wasseraufnahme	51
4.1.5	Körpermasse	55
4.1.6	Klinisch-chemische Blutuntersuchung	56
4.1.6.1	Chlorid	56
4.1.6.2	Natrium	56
4.1.6.3	Kalium	56
4.1.6.4	Phosphat	59
4.1.6.5	Harnsäure	59
4.1.6.6	Kalzium	61
4.1.6.7	Kreatinkinase (CK)	61
4.1.6.8	Laktatdehydrogenase (LDH)	61
4.1.6.9	Aspartat-Aminotransferase (AST)	63
4.1.6.10	Totalprotein	64
4.1.6.11	Albumin und Globulin	64
4.1.7	Hämatologische Untersuchung	66
4.1.7.1	Hämatokrit	66
4.1.7.2	Leukozytenzahl	67

4.1.7.3	Heterophile Granulozyten	68
4.1.7.4	Lymphozyten	68
4.1.7.5	Monozyten	69
4.1.7.6	Eosinophile und basophile Granulozyten	69
4.1.8	Elektrokardiographische Untersuchung	71
4.2	Untersuchung zur Pharmakokinetik von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil B)	72
<u>5</u>	<u>DISKUSSION</u>	<u>77</u>
5.1	Verwendete Tiere und der Einsatz von Enalapril	77
5.2	Akklimatisationsphase	78
5.3	Verträglichkeitsstudie	79
5.3.1	Tägliche Gesundheitskontrollen und Gewichtsentwicklung	80
5.3.2	Blutchemische und hämatologische Untersuchungen	82
5.3.3	Elektrokardiographische Untersuchungen	87
5.3.4	Zusammenfassung der Verträglichkeitsstudie	88
5.4	Pharmakokinetikstudie	89
5.4.1	Aufgabenstellung	89
5.4.2	Methodik der Konzentrationsbestimmung von Enalaprilat im Taubenblut	89
5.4.3	Versuchsablauf und Ergebnisse der Pharmakokinetikstudie	90
5.4.4	Zusammenfassung der Pharmakokinetikstudie	92
5.5	Abschließende Beurteilung der Studie und Ausblick	93
<u>6</u>	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>94</u>
<u>7</u>	<u>SUMMARY</u>	<u>96</u>
<u>8</u>	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	<u>98</u>
<u>9</u>	<u>ANHANG</u>	<u>112</u>

LISTE DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN:

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ACEI	Angiotensin Converting Enzyme-Hemmer
ANOVA	Analysis of variance
AST	Aspartat-Aminotransferase
AT ₁ -Rezeptor	Subtyp Angiotensin-1-Rezeptor
AT ₂ -Rezeptor	Subtyp Angiotensin-2-Rezeptor
AUC	Area under the curve
CK	Kreatininkinase
C _{max}	höchster Wirkspiegel
FAP	des- GlyGlyFAPGG
FAPGG	N-(3-[2-furyl]acryloyl)-Phe-Gly-Gly
g	Gramm
h	Stunde
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
Inh.	Inhibitor
K ⁺	Kaliumionen
kg	Kilogramm
KM	Körpermasse
l	Liter
LDH	Laktatdehydrogenase
M	Mol(ar)
MAX	Maximalwert
MIN	Minimalwert
mM	Milli-Mol(ar)
mg	Milligramm
ml	Milliliter

μl	Mikroliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
mm	Millimeter
mV	Millivolt
MW	Mittelwert
Na^+	Natriumionen
ng	Nanogramm
NO	Stickstoffmonoxid
p	Signifikanzgrenze
PG	Prostaglandin
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
rpm	Umdrehungen pro Minute
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
TEA	Triethylamin
t_{max}	Zeit, in welcher der höchste Wirkspiegel erreicht wird
U	Unit
\bar{x}	Durchschnitt

1 EINLEITUNG

Der Einsatz von Angiotensinkonversionsenzym-Hemmern wie Enalapril ist beim Menschen und bei Säugetieren (vorrangig bei Hunden und Katzen) seit langem eine der wirksamsten Methoden zur Therapie kardialer Insuffizienzen. Neben der erwiesenen Wirksamkeit sind auch die große therapeutische Breite und im Vergleich zu anderen Herzmedikamenten kaum auftretende Nebenwirkungen Vorteile dieser Medikamente.

Beim Vogel, insbesondere bei Haltung in Menschenobhut, sind Herzerkrankungen wesentlich häufiger als ehemals angenommen. Früher waren Herzerkrankungen hauptsächlich ein Zufallsbefund bei Sektionen. Aktuelle Schätzungen gehen aber davon aus, dass zwischen 5 und 30% aller Ziervögel (OGLESBEE u. OGLESBEE 1998, BRAUN 2001), welche in der tierärztlichen Praxis vorgestellt werden, unter Herzproblemen leiden. Enalapril wurde bereits zur Therapie bei Vögeln mit nachgewiesener Herzinsuffizienz eingesetzt, allerdings gibt es hinsichtlich einer sinnvollen Dosierung bislang keine systematischen Untersuchungen.

Die Diagnostik aviärer Herzerkrankungen hat sich in den letzten Jahren weit entwickelt. Mittlerweile liegen Referenzwerte zur röntgenologischen, elektrokardiographischen und echokardiographischen Beurteilung der Herzfunktion des Vogels vor. Somit kann heute die Art und das Ausmaß der Herzschwäche beurteilt werden. Dieser diagnostische Fortschritt macht aber auch einen Fortschritt im Bereich der Therapie nötig, um die gewonnenen Erkenntnisse im Sinne der Behandlung einer diagnostizierten Erkrankung nutzen zu können.

Ziel dieser Doktorarbeit war es daher, nach oraler Applikation von Enalapril anhand anschließender regelmäßiger Blutspiegelmessungen Aussagen über die Pharmakokinetik nach oraler Gabe zu treffen. Die Ergebnisse dieser Studien sollen der effektiven und sicheren Therapie von Vögeln dienen, bei denen behandlungswürdige Herzveränderungen festgestellt werden.

2 LITERATURÜBERSICHT

2.1 Anatomische und physiologische Voraussetzungen

2.1.1 Anatomie

2.1.1.1 Allgemeines

Vögel weisen im Vergleich zum Säuger einen deutlich intensiveren Stoffwechsel auf. Um diese Leistung zu erbringen, sind Vogelherzen in Relation zur Körpermasse etwa 50 bis 100% schwerer als bei Säugern (OROSZ 1997 a). Bei einer Maus beträgt die Herzmasse etwa 0,5% der Körpermasse, bei einem Sperling hingegen sind es etwa 1,3%, bei einem Kolibri sogar 2,4% (HUMMEL 2000). Die relative Herzmasse nimmt bei abnehmender Körpermasse zu (OROSZ 2004).

Morphologisch entspricht das Vogelherz weitgehend dem Herzen der Säugetiere, es lassen sich aber auch Unterschiede feststellen. Das Herz liegt mittig und etwas kranial im thorakalen Bereich der Körperhöhle. Es wird im Spitzenbereich von der Leber umschlossen und ist nicht, wie beim Säuger, von der Lunge umgeben (OROSZ 1997 a).

Das Vogelherz ist in eine venöse rechte Herzhälfte und eine arterielle linke Herzhälfte unterteilt (WAIBL und SINOWATZ 1992 b), die jeweils aus Vorhof und Kammer bestehen (DORRESTEIN 1997 a). Körper- und Lungenkreislauf sind vollständig getrennt.

2.1.1.2 Anatomie des Herzens und der Gefäße

Das Kreislaufsystem der Vögel zeigt einige Besonderheiten auf: der Aortenbogen verläuft rechts der Medianen. Des Weiteren sind drei Nierenarterien auf jeder Seite entwickelt. Der venöse Rückfluss erfolgt über zwei kraniale Hohlvenen. Außerdem sind zwei Leberpfortadern ausgebildet. Eine weitere Besonderheit ist das

Nierenpfortadersystem (RUBERTE et al. 2008), auf das im nächsten Absatz eingegangen wird.

2.1.1.3 Anatomie der Nieren

Während es beim Vogelherzen nur geringe Unterschiede zum Herzen der Säugetiere gibt, sind die Unterschiede zwischen Vogel- und Säugerniere in Struktur und Funktion sehr ausgeprägt (DORRESTEIN 1997 b). Anatomisch unterscheiden die Nieren sich hauptsächlich durch einen dreilappigen Aufbau sowie dadurch, dass ein Nierenbecken fehlt und ein Nieren-Pfortader-System entwickelt ist. Vögel besitzen keine Harnblase, die Harnleiter münden in die Kloake (CARRETERO et al. 2008). Die Lage der Nieren ist durch die entsprechenden Einbuchtungen an der ventralen Seite des Synsakrums vorgegeben. Die Vogelniere ist strukturell in Mark- und Rindenregion gegliedert und funktionell in Lappen (*Lobi*) und Läppchen (*Lobuli*) unterteilt (WAIBL und SINOWATZ 1992 a). Die *Lobuli* liegen sowohl an der Oberfläche wie auch in der Tiefe, daher ist die beim Säuger typische Schichtung in Rinde und Mark nicht erkennbar (HUMMEL 2000).

Während den Säugetieren ein Nieren-Pfortader-System fehlt, ist es bei allen anderen Wirbeltieren entwickelt (RUBERTE et al. 2008). Es besteht aus einem venösen Ring, welcher die Nieren umgibt, dem *Sinus venosus portalis* (OROSZ 1997 b). Die zuführenden Venen sind die *Vena iliaca externa*, die *Vena ischiadica* und die *Vena iliaca interna*. Die Äste der Pfortadern verzweigen sich im Nierenparenchym und verbinden sich mit dem peritubulären Kapillarnetz der Nierenläppchen (RUBERTE et al. 2008). Hier vermischt sich das Blut mit dem arteriellen Blut der Glomerulumgefäße, um schließlich in die *Vena cava caudalis* zu gelangen. Zu Beginn der *Vena iliaca communis* befindet sich eine Klappe in der Venenwand, die *Valva portalis renalis*. Verschließt die Klappe das Gefäß, wird das Blut in die Nierenpfortadern umgeleitet (HUMMEL 2000). Der Verschlussmechanismus wird durch Adrenalin und Acetylcholin gesteuert (JOHNSON 1979). Bei geschlossener Klappe wird das peritubuläre Kapillarnetz besser versorgt, das Blut kann vermehrt durch die Niere geleitet werden. Mit der vermehrten

Durchblutung erhöht sich die Rückresorptionsrate von harnpflichtigen Stoffen und Wasser (RUBERTE et al. 2008). Eine Studie von METEYER et al. 2005 zeigte, dass nichtsteroidale Antiphlogistika einen negativen Einfluss auf das Nierenportader-System aufweisen können. Diese Studie ist unter 2.2.5 näher erläutert.

Eine Besonderheit im Feinbau der Vogelniere ist das Vorkommen zweier Arten von Nephronen, welche entsprechend ihres Aufbaus als „Säuger-Typ“ bzw. als „Reptilien-Typ“ bezeichnet werden. In der Rinde sind zum überwiegenden Teil Nephronen des „Reptilien-Typs“ ausgebildet. Diese besitzen keine Henlesche Schleife und erreichen die Markzone nicht. In der Markregion findet man vorwiegend Nephronen des „Säuger-Typs“. Ihre Henleschen Schleifen reichen bis tief ins Mark (LUMEIJ 2000). Nur insgesamt etwa zehn bis 30% der Nephronen der Vogelniere entsprechen dem „Säugertyp“ (GOLDSTEIN u. BRAUN 1989). Die übrigen Nephronen vom „Reptilien-Typ“ können den Harn nicht weiter als auf Plasmaosmolarität konzentrieren (LUMEIJ 2000).

Die Nierenkörperchen (*Corpuscula renis*) sind bei den Vögeln kleiner, dafür aber zahlreicher vorhanden. Sie bestehen wie bei den Säugetieren aus einem Kapillarknäuel, dem Glomerulum, und einer doppelwandigen Kapsel, die als Bowman-Kapsel bezeichnet wird (CARRETERO et al. 2008). Das Glomerulum besitzt im Vergleich zum Säuger weniger Kapillaren, die auch einfacher angeordnet sind (JOHNSON 1979).

2.1.2 Physiologie

2.1.2.1 Allgemeines

Das kardiovaskuläre System ist dem hohen Metabolismus der Vögel sehr gut angepasst (DORRESTEIN 1997 a). Dies wird unter anderem erreicht durch das größere Volumen und die hohe Frequenz des Herzschlages. Infolge des relativ großen Volumens der beiden Herzkammern und durch die relativ starke Muskelschicht der Arterienwand ist der Blutdruck beim Vogel höher als bei Säugetieren. Der vom Herzen aufgebaute arterielle Blutdruck kann bei einigen Vogelspezies bis zu 400 mmHg betragen (DORRESTEIN 1997

a). Eine andere Quelle gibt den normalen systolischen Blutdruck bei wachen bzw. anästhesierten Papageien mit 151 ± 51 mmHg bzw. 112 ± 42 mmHg an (LICHTENBERGER 2006). Bei Puten wurden mit 200 bis 240 mmHg für den systolischen und mit 140 bis 170 mmHg für den diastolischen Druck die höchsten Werte aller Wirbeltiere gemessen (HUMMEL 2000).

Da das Herz über ein größeres Schlagvolumen verfügt, kann es in Ruhe langsamer schlagen, um eine entsprechende Auswurfleistung zu erzielen. Vorteilhaft ist die restlose Entleerung der Kammern bei jeder Kontraktion. Erhöht sich die Herzfrequenz, füllen sich die Kammern zwischen den einzelnen Kontraktionen vollständig, das Herz arbeitet auf diese Weise sehr effizient (DORRESTEIN 1997 a). Ein weiterer Grund für die Effektivität ist die größere Anzahl an Muskelzellen in den aviären Ventrikelwänden. Die Zellen sind im Vergleich zum Säuger dünner, der Durchmesser beträgt nur etwa ein Zehntel bis ein Fünftel des Durchmessers einer Säugerzelle (MCDONALD 1990). Außerdem besitzen sie eine höhere Dichte an Mitochondrien, der Sauerstofftransport ist dadurch beschleunigt (DORRESTEIN 1997 a), die Herzmuskulatur wird besser versorgt und kann ökonomischer arbeiten. Die Schlagfrequenz des Vogelherzens nimmt mit abnehmender Körpermasse zu und ist abhängig von Alter, Tageszeit, Stoffwechsel, Körper- und Umgebungstemperatur (HUMMEL 2000).

2.1.2.2 Blutfluss- und Blutdruckregulation

Das Herz und die Nieren haben, verglichen mit den anderen Organen, eine hohe Durchblutungsrate (OROSZ 2004). Der Blutfluss wird dabei durch verschiedene Mechanismen beeinflusst: eine Rolle spielt die Gefäßautoregulation, die Metaboliten des Gewebestoffwechsels und Stoffe, die von den Endothelzellen abgegeben werden. Des Weiteren können eine nervale und eine humorale Regulation die Gefäßlumina verändern (VON ENGELHARDT 2000). Wichtige Regulatoren des Gefäßtonus sind Noradrenalin und Adrenalin (FÖRSTERMANN 2001). Noradrenalin wird aus den Varikositäten des vegetativen Nervensystems freigesetzt, und führt zu einer Verengung

des Gefäßlumens. Die zirkulierenden Katecholamine wirken abhängig vom Rezeptor vasodilatatorisch oder vasokonstriktorisch (VON ENGELHARDT 2000). Neben dem katecholaminergen System ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System das wohl bedeutendste hormonelle System für die Regulation des Blutdruckes (FÖRSTERMANN 2001). Auf Erkenntnisse über dieses System bei Vögeln wird im Kapitel 2.2.5 eingegangen.

2.1.2.3 Regulation der Nierenfunktion

Wie bei den Säugetieren sind auch bei den Vögeln die Nieren ein wichtiges Exkretionsorgan, und die Harnbildung ist in vielerlei Hinsicht ähnlich (SKADHAUGE 2000). Die Vogelniere kann allerdings, bedingt durch den Aufbau der Nephrone, den Harn nicht hoch konzentrieren. Um eine Dehydration zu vermeiden, sind die Vögel in der Lage, das Wasser im hinteren Verdauungstrakt zu resorbieren (LUMELJ 2000). Durch antiperistaltische Bewegungen gelangt der Harn in das *Proctodaeum* und in den Dickdarm, wo annähernd das gesamte renal nicht aufgenommene Wasser und die darin gelösten Stoffe zurückgewonnen werden (BRAUN 1998).

Die Kontrolle der glomerulären Filtrationsrate, die auch bei wechselnden Blutdruckverhältnissen nahezu konstant bleiben muss, unterliegt maßgeblich dem juxtaglomerulären Apparat. Dieser ist sympathisch innerviert. Bei entsprechendem Reiz wird durch Reninfreisetzung die Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS-)-Kaskade aktiviert (HUMMEL 2000).

Die Stickstoffausscheidung unterscheidet sich ebenfalls zwischen Säugetier und Vogel. Während das Endprodukt des Proteinstoffwechsels bei Säugern Harnstoff ist, entsteht beim Vogel Harnsäure (HUMMEL 2000). Die Ureteren sind mit schleimproduzierenden Zellen ausgekleidet. Der Schleim erleichtert die Exkretion der Harnsäure, denn etwa 65% der Harnsäure sind an Proteine chemisch gebunden (BRAUN 1998). Diese schwer lösliche Substanz benötigt Wasser, Natrium und Kalium, um in Lösung gehalten und

transportiert zu werden (LUMELJ 2000). Die renale Harnsäureausscheidung wird durch die Ausbildung des Nieren-Pfortaderkreislaufes begünstigt (HUMMEL 2000).

2.2 Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

2.2.1 Wirkungskaskade

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) dient der Blutdruckregulation und der Modulation des Flüssigkeitshaushaltes. Von dem in der Leber synthetisierten Angiotensinogen wird durch das Enzym Renin das Peptid Angiotensin I abgespalten. Das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE) wandelt Angiotensin I in Angiotensin II um, welches biologisch aktiv ist (JAVADI et al. 2003). Es bewirkt die Ausschüttung von Aldosteron. Das ACE trägt außerdem auch zur Inaktivierung von Kininen bei (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006). Die Kaskade ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt.

Forschungen zum RAAS sind zum Großteil bei Säugetieren durchgeführt worden. Die Peptide dieses Systems sind beim Vogel vorhanden, ob ihre Funktionen mit denen der Säuger übereinstimmen, ist noch nicht bis ins Detail geklärt.

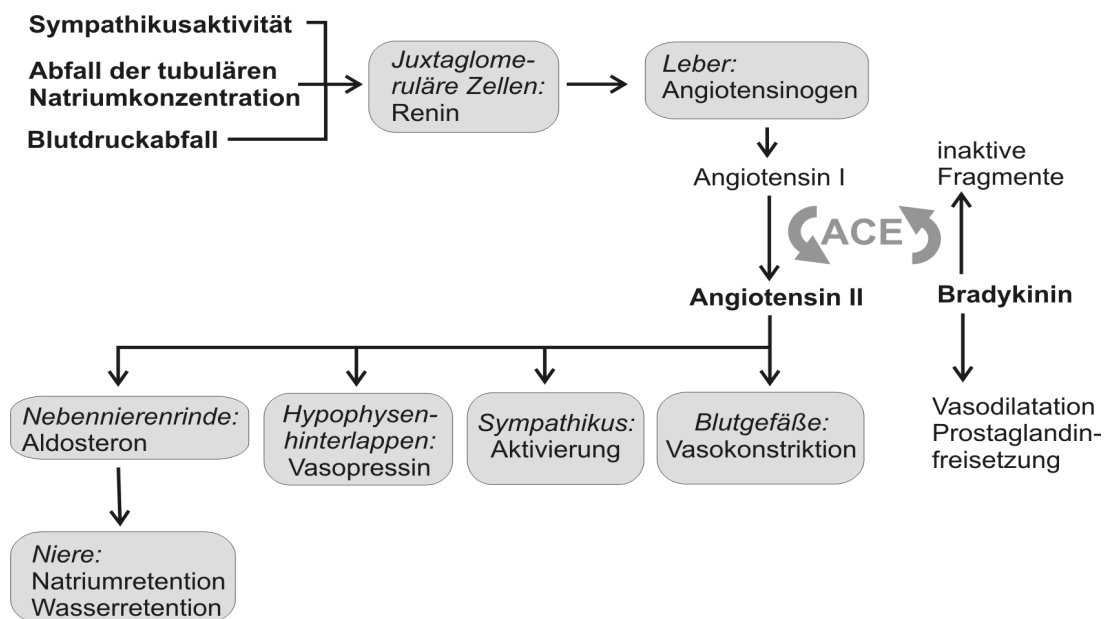


Abbildung 1: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, schematisch dargestellt

2.2.2 Renin

Die Epitheloidzellen der afferenten Arteriolen in den Nierenglomeruli produzieren Renin. Diese Zellen werden auch als juxtaglomeruläre Zellen bezeichnet und dienen der Bildung, Speicherung und der Freisetzung dieses proteolytischen Enzyms (MÖSTL 2000).

Reguliert wird die Ausschüttung auf vier verschiedenen Wegen: Zum Einen fungiert das *Vas afferens* des Glomerulums als Barorezeptor. Ist der Perfusionsdruck hoch, dann vermindert sich die Reninfreisetzung, ein erniedrigter Perfusionsdruck erhöht sie (FÖRSTERMANN 2001). Des Weiteren sind die juxtaglomerulären Zellen mit β_1 -Adrenorezeptoren ausgestattet. Werden diese Rezeptoren über den Sympathikus vermehrt stimuliert, kommt es zu einer erhöhten Reninausschüttung (KEETON u. CAMPBELL 1980). Außerdem befinden sich im Glomerulum sogenannte Macula-densa-Zellen, welche die Natriumchlorid-Konzentration im distalen Tubulus messen. Eine Verminderung der Salzkonzentration erhöht die Reninsekretion in das Blut, hohe Natriumchlorid-Werte vermindern sie (HUMMEL 2000). Schließlich ist auch eine mögliche Beteiligung von Prostaglandinen (PGI_2 und PGE_2) an der Regulation der Reninfreisetzung beschrieben. WALDRON et al. (1982) fanden heraus, dass die Hemmung von ACE durch Captopril eine Prostaglandinsynthese bewirkt. Diese Prostaglandine, beispielsweise Prostacyclin, wandeln eine Bradykinin-induzierte Tachykardie in eine Bradykardie um. Renin selbst wirkt nicht auf die Gefäße, es spaltet aber von dem Angiotensinogen das Angiotensin I ab (FÖRSTERMANN 2001).

2.2.3 Angiotensinogen, Angiotensin I, II und Angiotensin-Converting-Enzyme

Angiotensinogen ist ein α_2 -Globulin, welches in der Leber synthetisiert wird. Von ihm wird durch die Protease Renin Angiotensin I abgespalten. Bei Angiotensin I handelt es sich um ein Dekapeptid, welches keine biologische Wirkung besitzt. Angiotensin I wird durch das Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE), eine unspezifische Metallopeptidase, unter Abspaltung der beiden endständigen Aminosäuren in das

biologisch aktive Oktapeptid Angiotensin II umgewandelt (Abb.1) (KEETON u. CAMPBELL 1980). Das ACE findet sich in verschiedenen Zelltypen: In der Lunge ist das ACE in den Gefäßendothelien lokalisiert. Im Herzen und in der Aorta steht die Hemmung des ACE in Beziehung zu antihypertensiven Wirkungen. Im Gehirn ist das ACE an der zentralen Steuerung des Blutdruckes beteiligt und hat auch Anteil am Abbau von zentralen Neurotransmittern. Schließlich fällt dem ACE eine entscheidende Rolle bei der Kontrolle der Nierendurchblutung zu (CUSHMAN et al. 1989). Dieses Enzym katalysiert aber nicht nur die Bildung von Angiotensin II, sondern trägt auch zur Inaktivierung von Kininen wie dem potenten Vasodilatator Bradykinin bei (ERDOS 1977). In der Niere vermittelt Bradykinin die Vasodilatation durch Stimulation der Stickstoffmonoxidproduktion und löst durch direkte Effekte auf die Tubuli eine gesteigerte Natriurese aus (GAINER et al. 1998).

Das ACE bildet damit eine Brücke zwischen dem RAAS und dem Kallikrein-Kinin-System. Damit wirkt das Angiotensin-Converting-Enzyme auf zwei Wegen vasokonstriktorisch. Erstens wandelt es Angiotensin I in Angiotensin II, einen sehr bedeutenden Vasokonstriktor, um. Zweitens inaktiviert das ACE Bradykinin, einen wichtigen körpereigenen Vasodilatator.

Angiotensin II erhöht das Blutvolumen, indem es die glomeruläre Filtrationsrate drosselt. Der resultierende Volumenanstieg führt zu einem Blutdruckanstieg und zu einer Erhöhung der Vorlast (Venokonstriktion) (MANLEY 2000). Es gehört zu den stärksten körpereigenen Vasokonstriktoren (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006), vor allem an den peripheren und renalen Arteriolen (Arteriokonstriktion). Angiotensin II stimuliert die Aldosteronfreisetzung aus den Glomerulosazellen der Nebennierenrinde. Neben einer erhöhten Aldosteronsynthese kommt es in der Nebenniere durch Angiotensin II auch zu einer erhöhten Noradrenalin- und Adrenalinfreisetzung (FÖRSTERMANN 2001). Im zentralen Nervensystem bewirkt Angiotensin II eine gesteigerte Vasopressinausschüttung und ein verstärktes Durstgefühl (PALM et al. 1992). Eine Studie mit dem Angiotensinantagonisten Saralasin zeigt eine verzögerte und

verminderte Wasseraufnahme bei Ratten (MALVIN 1984). Dieses Ergebnis bestätigt, dass Angiotensin II das Durstgefühl beeinflusst.

Die kardiovaskulären Hauptwirkungen von Angiotensin II kann man in drei Wirkungsmechanismen unterteilen:

Zum einen ist dies eine schnelle Blutdruckreaktion. Die sofortige Wirkung von Angiotensin II an den Arteriolen ist eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur und des peripheren Gefäßwiderstandes. Die erhöhte Noradrenalinfreisetzung, die erhöhte Sympathikus-Aktivität im ZNS und die Katecholaminfreisetzung aus dem Nebennierenmark, die durch Angiotensin II ausgelöst werden, beeinflussen den Blutdruck ebenfalls (JACKSON u. GARRISON 1995).

Zum zweiten bewirkt es eine langsame Blutdruckreaktion, bedingt durch eine wesentliche Auswirkung von Angiotensin II auf die Niere. Kurzfristig ist die renale Durchblutung vermindert, die glomeruläre Filtrationsrate erniedrigt sich durch die Konstriktion des *Vas efferens*, und die Rückresorption von Natrium und Wasser im proximalen Tubulus ist erhöht. Dauerhaft führt das, zusammen mit der Aldosteron- und Katecholaminfreisetzung, zu einer Hypervolämie.

Schließlich resultiert die Wirkung von Angiotensin II in einem kardiovaskulären Remodelling. Wirkt Angiotensin II dauerhaft, kommt es zur Hypertrophie und Hyperplasie der glatten Gefäßmuskelfasern. Am Herzen verengen sich die Koronargefäße als direkte akute Wirkung von Angiotensin II, indirekt kommt es zu einer positiv inotropen Wirkung durch die Noradrenalinfreisetzung. Ein chronischer Effekt am Herzen ist als Myokardhypertrophie feststellbar (PALM et al. 1992).

An herzinsuffizienten Hunden und Menschen konnten neurohormonale Interaktionen festgestellt werden, so eine verminderte parasympathische und eine erhöhte sympathische Aktivität, eine Aktivierung des RAAS sowie eine vermehrte Produktion des antidiuretischen Hormons und des atrialen natriuretischen Peptids (BILLER et al. 1998).

Zellmembranrezeptoren vermitteln die Wirkungen von Angiotensin II. Bei Mensch und Säuger sind 2 Rezeptortypen bekannt: Subtyp Angiotensin-1 (AT₁)- und Subtyp Angiotensin-2 (AT₂)-Rezeptoren, wobei über die Bedeutung des AT₂-Rezeptors noch Unklarheit herrscht. Sie scheinen jedoch gegensätzliche Wirkungen zu vermitteln. Der AT₁-Rezeptor vermittelt die klassischen Angiotensinwirkungen wie beispielsweise an der Niere die Natrium- und Wasserabsorption und intraglomeruläre Hypertrophie, am Herzen Hypertrophie und an den Gefäßen Vasokonstriktion und Wandhypertrophie. Der AT₂-Rezeptor bewirkt unter anderem eine Vasodilatation (COOPER et al. 2001).

Fast alle weit reichenden Wirkungen von Angiotensin II sind AT₁-Rezeptor-vermittelt, einschließlich der Vasokonstriktion, des Zellwachstums und der Aldosteron-Produktion (JAVADI et al. 2003).

COLE et al. (2000) beschrieben einen Zusammenhang zwischen dem Renin-Angiotensin-System und der Blutbildung. Mäuse, die kein ACE bilden konnten, litten an einer normozytären Anämie. Nach einer Infusion von Angiotensin II über zwei Wochen erreichte der Hämatokrit wieder normale Werte. Angiotensin II hat somit einen Effekt auf die Erythropoese. Diese Aussage wird von den Ergebnissen der Studien von FREUDENTHALER et al. (1999) unterstützt. Seine Ergebnisse zeigten, dass Angiotensin II fähig ist, die Werte von Erythropoetin im Blut bei Menschen zu erhöhen. Dieser Effekt kann durch den AT₁-Rezeptor Antagonist Losartan blockiert werden, der ACE-Hemmer Captopril rief keine Veränderungen hervor. Die Schlussfolgerung daraus ist die Beteiligung der AT₁-Rezeptoren an der Kontrolle der Erythropoetinproduktion.

2.2.4 Aldosteron

Die Aldosteronsekretion basiert auf dem Blutvolumen im Glomerulum und der Salzkonzentration im Blut. Fällt der Blutdruck und steigt die Natriumkonzentration entlassen die juxtaglomerulären Zellen Renin ins Blut. Renin bewirkt die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I, welches durch ACE in Angiotensin II umgebaut wird. Angiotensin II stimuliert die Aldosteronfreisetzung (OROSZ 1997 c). Aldosteron

ist ein Mineralokortikoid und fördert in den distalen Tubuli, vor allem aber in den kortikalen Sammelrohren die Na^+ -Resorption. Zugleich stimuliert es die K^+ -Sekretion. Mit dem Natrium wird auch osmotisch Wasser zurück gewonnen, was zu einer Zunahme des Blutvolumens führt. Der Blutdruck erhöht sich (FROMM u. HIERHOLZER 2000).

2.2.5 Untersuchungen zum Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei Vögeln

Viele vasoaktive Substanzen, welche bei Säugetieren beschrieben sind, konnten auch im Vogelplasma nachgewiesen werden. Ob die Funktionen dieser Peptide denen der Säuger entsprechen, ist zum Teil noch ungeklärt (SMITH et al. 2000). Die Existenz des Renin-Angiotensin-Systems bei Vögeln ist bei HARR (2006) beschrieben. Die Regulation der Aldosteronsekretion wird als dem Säuger entsprechend angegeben. Renin wird aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere bei geringer Natriumkonzentration im Plasma oder reduziertem Blutvolumen sezerniert. Danach läuft die Kaskade wie beim Säuger beschrieben ab. Auch ACTH wird aus der Adenohypophyse freigesetzt (HOLMES et al. 1990). Eine Studie von WILSON (1984) wies juxtaglomeruläre Zellen mit gespeichertem Renin und die *Macula densa* bei Amphibien, Vögeln und Säugern nach. Eine reninähnliche und eine angiotensinähnliche Aktivität wurden in allen Wirbeltierklassen festgestellt. Das Peptid Angiotensin I der Säugetiere unterscheidet sich in den Positionen 1, 5 und 9 von dem der Knochenfische, Amphibien, Reptilien und Vögel. Bei allen Wirbeltieren (außer Kieferlosen und Knorpelfischen) ist das RAAS in Osmoregulation, Elektrolythaushalt und Kreislauf involviert. Angiotensin II hebt den Blutdruck durch vasokonstriktorisches Signale in den Gefäßwänden oder über eine sympathische Innervation. Bei Vögeln ist für Angiotensin II auch ein hypotensiver Effekt beschrieben. EVERED und FITZSIMONS (1981) stellten bei Tauben fest, dass das Renin-Angiotensin-System das Trinkverhalten und den Blutdruck kontrolliert. Die Angiotensinrezeptoren sind denen der Säuger ähnlich, aber nicht identisch. HUMMEL (2000) bestätigte, dass beim Haushuhn eine reninähnliche Substanz nachgewiesen wurde und dass das Vorhandensein eines vollständigen juxtaglomerulären Apparates

beim Vogel sehr wahrscheinlich ist. Sehr ausführlich wurden die Wirkungen von Angiotensin II und ADH beim Vogel untersucht. Das aviäre Angiotensin II ist dem des Säugers in Struktur und Signalweg sehr ähnlich (WILSON 1989). Es entspricht der unter 2.2.1 beschriebenen Kaskade. Stimuli wie Hypotension, Hypovolämie, ein Abfall von Ionenkonzentrationen im Plasma (besonders ein Abfall des Natriums) oder eine Aktivierung der juxtaglomerulären β -Adrenozeptoren führen zu einer Freisetzung von Renin ins Plasma.

Angiotensin II hat Einfluss auf das Trinkverhalten. GOLDSTEIN und SKADHAUGE (1998) nannten drei physiologische Stimuli, die das Trinken beim Vogel induzieren: intrazelluläre Dehydration, extrazelluläre Dehydration und Angiotensin II. Diese Stimuli arbeiten simultan. Angiotensin II löst Durst sowohl nach intrazerebraler als auch nach peripherer Verabreichung aus. Dieses Ergebnis konnte bei vielen Vogelspezies nachgewiesen werden.

Eine weitere Publikation zeigte, dass Angiotensin II bei bestimmten Vogelarten den Durst wirksam beeinflusst. Bei karnivor lebenden Vögeln oder bei Vögeln, die in trockenen Regionen leben, gab es keine Parallelen zwischen der täglichen Wasseraufnahme und der Angiotensin II-Konzentration im Blut. Bei Wachteln ließ sich eine Verbindung zwischen Angiotensin II-Konzentration im Blut und dem täglichen Wasserverbrauch herstellen. Außerdem führte bei Wachteln eine Unterdrückung des RAAS, beispielsweise durch ACE-Hemmer oder Saralasin, zu einem Abfall der normalen Wasseraufnahme (TAKAI u. KOBAYASHI 1990).

Die Taube (*Columba livia*) entwickelte Appetit auf Salz nach Natriumverlusten. Dieses Verhalten resultiert aus dem Zusammenspiel von Angiotensin II und Aldosteron (GOLDSTEIN u. BRAUN 1989).

SAVARY et al. (2004) bestätigten, dass auch bei Vögeln das Angiotensin II eine Rolle bei der Blutbildung spielt. Eine Blockade des RAAS mittels Fosinoprilat bei

Hühnerembryonen ließ den Hämatokrit um 15% sinken, da die Erythroblastenproliferation abnahm.

Aldosteron wird auch beim Vogel durch Angiotensin II freigesetzt. Aldosteron steuert bei Säugern die Natriumresorption in der Niere, bei Vögeln dagegen im *Coprodeum* und im Kolon (SKADHAUGE 2000).

Im Unterschied zu den Säugetieren wird bei Vögeln Aldosteron nicht als Reaktion auf einen erhöhten extrazellulären Kaliumspiegel freigesetzt (HOLMES et al. 1990).

Ein aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt bei der Pathophysiologie des Bluthochdruckes der Vögel eine große Rolle. Begründet wird dies dadurch, dass Nierenschäden und Nierentumoren sehr häufig mit einer Hypertension einhergehen. Nierenschäden und Neoplasien der Niere führen zur einer Aktivierung des RAAS. Nierenschäden (glomeruläre Atherosklerose) wurden beispielsweise bei 67% der Nymphensittiche post mortem festgestellt, Nierentumoren werden als häufige Befunde bei Papageienvögeln, besonders Sittichen, nachgewiesen (LICHTENBERGER 2006).

In einer Veröffentlichung über Nierenschädigungen nach Diclofenacaufnahme bei Geiern vermuteten die Autoren die Ursache in der Wirkung von Prostaglandinen auf die durch Angiotensin II beeinflussten Adrenozeptoren. Diese adrenerge Stimulation bewirke eine Vasokonstriktion in der Niere und ein Öffnen der Nierenpfortaderklappen, was zu einer Minderdurchblutung und damit zu Nekrosen der Nierenrinde führe (METEYER 2005). Demnach könnte Angiotensin II ein Mediator des aviären Nierenpfortadersystems sein.

HESS (2002) postulierte, dass Angiotensin II nicht nur die Aldosteronsekretion steigert, sondern bei einigen Vogelarten auch die Kortikosteroidsynthese begünstigt.

2.3 Erfahrungen mit dem Einsatz pharmakologischer Substanzen zur Therapie von Herz-Kreislauf-Störungen beim Vogel

Therapiemöglichkeiten von Herz-Kreislaferkrankungen bei Vögeln sind, verglichen mit Mensch oder Säugetieren, wenig erforscht. Es existieren kaum wissenschaftliche Studien und Medikamente, die bei Säugern routinemäßig verwendet werden, wurden bei Vögeln noch nicht oder nur in Einzelfällen eingesetzt. Der Grund hierfür liegt sicher nicht in einem geringen Vorkommen kardiologischer Probleme beim Vogel. KRAUTWALD-JUNGHANNS et al. (2004) fanden in einer Studie an 107 verstorbenen Vögeln bei 36% der Tiere makroskopische Veränderungen des Herzens bzw. der großen Gefäße. Die Problematik besteht eher in den physiologischen Unterschieden zwischen Säuger und Vogel und den daraus resultierenden veränderten Wirkungen und Nebenwirkungen (STRAUB et al. 2003, PEES et al. 2006 b).

Grundsätzlich entsprechen die Prinzipien der Kreislauftherapie beim Vogel denen der Säuger (LICHTENBERGER 2006). Sie bestehen in der Stabilisierung des Patienten und einer ursächlichen Therapie nach Diagnosestellung. Die begleitende Therapie sollte folgende Punkte beinhalten: Wärme, Stressreduktion und Flüssigkeitszufuhr sowie die Gabe von Vitaminen, Aminosäuren und Elektrolyten. Bei Flüssigkeitsansammlungen in Bauchhöhle oder Herzbeutel kann diese aspiriert werden (PEES et al. 2006 b).

2.3.1 Einsatz von Herzglykosiden beim Vogel

Herzglykoside wurden bereits in den 80'er Jahren vereinzelt beim Vogel eingesetzt. HAMLIN u. STALNAKER (1987) beschrieben Arrhythmien bei Tauben, die täglich eine Dosis von 0,1 mg/kg Digoxin erhalten haben. ALVAREZ MALDONADO (1986) berichtete von einem Geflügelbestand, in dem Aszites und Vergrößerungen der rechten Herzkammer auftraten. Eine Dosis von 0,01 mg/kg Digoxin täglich über 6 Wochen reduzierte die Bauchwassersucht, ohne toxische Erscheinungen hervorzurufen. Die Schwierigkeit der Dosisfindung machten HAMLIN und STALNAKER (1987) deutlich. Eine

große Hunderasse (circa 50 kg) erhält 0,005 mg/kg Digoxin, eine Zwergenrasse (circa 5 kg) erhält 0,02 mg/kg. Für einen Sittich mit 30 g käme eine Dosierung (Dosisermittlung über das metabolische Körpergewicht) von 0,5 mg/kg zustande. Versuche an Spatzen mit dieser Dosierung ergaben eine Halbwertszeit von etwa einem Tag. Ein anderer Teil der Studie bei Wellensittichen zeigte, dass eine Dosis von 0,02 mg Digoxin/kg zu einer ausreichenden Plasmakonzentration von 1,6 ng/ml führte. PEDERSOLI et al. (1990) schlussfolgerte aus seinen Versuchen mit Digoxin bei Enten, Hähnen und Truthähnen, dass die Halbwertszeiten (8,30 h, 6,67 h und 23,7 h) wesentlich kürzer sind als bei verschiedenen Säugerspezies. Im Vergleich dazu betragen die Halbwertszeiten von Digoxin beim Hund 27-31 h, bei der Katze 33-55 h und beim Pferd 29 h (UNGEMACH 2006 a). WILSON et al. (1989) berichteten von deutlichen pharmakokinetischen Unterschieden innerhalb der Klasse Vogel. So variiert die Halbwertszeit von Digoxin beispielsweise zwischen 25,86 h (Mönchssittich) und 6.67 h (Hähne). Bei Puten wurde zum einen eine Halbwertszeit von 22,8 – 31,9 h zum anderen von 11,03 h festgestellt. Aus diesem Grund waren die Verfasser vorsichtig mit einer Dosisempfehlung. Sie verwendeten für ihre wissenschaftliche Arbeit eine Dosis von 0,05 mg/kg/Tag, welche sie für die Einstellung eines Patienten für ungefährlich hielten. Für eine dauerhafte Therapie muss der Patient unter ständiger Beobachtung stehen und der Verlauf der Plasmakonzentrationen verfolgt werden.

Indikationen für Digoxin beim Vogel sind nach DE WIT und SCHOEMAKER (2005) Herzversagen durch myokardiale Dysfunktionen, chronische Mitralklappeninsuffizienz oder chronische Volumen- oder Drucküberlastungen. Die beschriebenen Dosierungen am Vogelpatienten schwanken zwischen 0,02 und 0,05 mg/kg täglich *per os*. Die Verfasser räumten ein, dass die Eliminationszeit sehr differiert, und führten ein Beispiel an, bei dem ein Ara mit Herzversagen 0,1 mg/kg täglich *per os* erhielt. Da Herzglykoside den Herzmuskel schädigen können, empfahlen sie ein Monitoring der mit Digoxin behandelten Vogelpatienten, welches ein EKG (verlängerte PQ-Zeit) und Messungen der Serumkonzentration des Medikamentes 7 bis 10 Tage nach Therapiebeginn beinhaltet. Die therapeutische Serumkonzentration beträgt 1 bis 2,4

ng/ml. PEES et al. (2006 b) betonten die geringe therapeutische Breite von Digoxin. Die Halbwertszeit schwankt zwischen den verschiedenen Spezies und Überdosierungen führen zu Arrhythmien. Generelle Kontraindikationen sind ventrikuläre Tachykardien, schwere Bradykardien, AV-Block II und III sowie Hypokaliämie und Hyperkalzämie (UNGEMACH 2006). Es wurden weiterhin Arzneimittelwechselwirkungen beschrieben, beispielsweise mit Ketokonazol (PEES et al. 2006 b), welches in der Schimmelpilzbehandlung bei Vögeln Anwendung findet.

2.3.2 Einsatz von β -Blockern beim Vogel

Der Einsatz von β -Blockern beim Geflügel ist bisher nur einmal beschrieben. Oxprenolol wurde Puten in einer Dosierung von 2 mg/kg/Tag verabreicht. Dabei wurde ein protektiver Effekt bei der Entstehung von atherosklerotischen Plaques festgestellt (PAULETTO et al. 1985).

2.3.3 Einsatz von ACE-Hemmern beim Vogel

Systematische Studien zum Einsatz von ACE-Hemmern bei Vögeln existieren bislang nicht. Dennoch wird dieser Stoffgruppe ein hohes therapeutisches Potential zugeschrieben. Der Einsatz von Enalapril und Benazepril ist bei klinisch erkrankten Vögeln beschrieben (STRAUB et al. 2003, LICHTENBERGER 2006, PEES 2006 a). Hierauf wird in Kapitel 2.4.5 eingegangen.

Für die initiale Therapie einer Herzinsuffizienz beim Vogel wird eine Kombination aus Herzglykosiden, ACE-Hemmern und Diuretika empfohlen (PEES u. KRAUTWALD-JUNGHANNS 2004).

2.3.4 Einsatz von Pimobendan beim Vogel

Zurzeit gibt es keine wissenschaftlichen Studien und nur einzelne Berichte zum Einsatz von Pimobendan. Es wird angenommen, dass die positiven Wirkungen dieser Substanz

nicht an die der ACE-Hemmer heranreichen. Die Dosierung bei Vögeln wird zwischen 0,25 bis 0,5 mg/kg pro Tag angegeben und beruht auf den persönlichen Erfahrungen der Autoren (PEES u. KRAUTWALD-JUNGHANNS 2004).

2.4 Angiotensin-converting-enzyme-Hemmer (ACE-Hemmer)

2.4.1 Möglichkeiten der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Es gibt theoretisch drei Möglichkeiten, pharmakologisch am Renin-Angiotensin-Aldosteron-System anzugreifen: als Renin-Inhibitor, ACE-Inhibitor oder als Antagonist des Angiotensin-Typ-I-Rezeptors.

Renin-Inhibitoren sind eine neue Wirkstoffgruppe zur Behandlung von Bluthochdruck. Dazu zählt der Wirkstoff Aliskiren, welcher direkt an die Protease Renin bindet und dadurch die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I unterbindet. Die RAAS-Kaskade wird damit unterbrochen (SANOSKI 2009). Der Einsatz von Aliskiren bei Tieren ist bisher nicht dokumentiert.

AT₁-Rezeptorantagonisten (z. B. Losartan) sind selektive nichtkompetitive Hemmstoffe, die ein stimuliertes RAAS durchbrechen können. Auf diese Weise senken sie den Blutdruck und entlasten ein insuffizientes Herz indem sie die Vor- und die Nachlast senken. Im Gegensatz zu ACE-Hemmern haben sie keinen Einfluss auf das Bradykinin. Bei Tieren liegen keine Erfahrungen vor (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006)

Die Funktionsweise der ACE-Hemmer ist in den folgenden Absätzen näher erläutert.

2.4.2 Einsatz von ACE-Hemmern beim Säuger

Als erster ACE-Inhibitor wurde 1976 Captopril entwickelt (CUSHMAN et al. 1977). Captopril ist ein wirksames Medikament für alle Formen der Hypertension (Studien an

Menschen und Tieren), mit Ausnahme des durch Mineralokortikoide verursachten Bluthochdruckes (ANTONACCIO 1982). Es folgte Enalapril (CUSHMAN u. ONDETTI 1991), ein wirksamer ACE-Hemmer, der im Unterschied zu Captopril eine Carboxylgruppe besitzt. Captopril besitzt Nebenwirkungen, welche der Sulfhydrylgruppe zugeschrieben werden. Alle nach Captopril entwickelten ACE-Inhibitoren enthalten keine Sulfhydrylgruppe mehr. Abgesehen von Captopril und Lisinopril sind die übrigen ACE-Inhibitoren „Prodrugs“, sie werden im Körper in den wirksamen Metaboliten umgewandelt. Inzwischen gibt es eine Vielzahl von ACE-Hemmern. Die meisten binden das Zink im aktiven Zentrum des ACE mit einer Carboxylgruppe kompetitiv, Fosinopril mit einer Phosphorylgruppe (FÖRSTERMANN 2001). Deswegen, und weil sie im Körper enzymatisch verändert werden bevor sie wirken, werden sie als ACE-Inhibitoren der zweiten Generation bezeichnet.

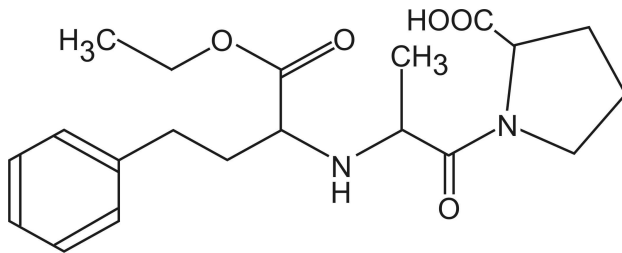


Abbildung 2: die Strukturformel von Enalapril

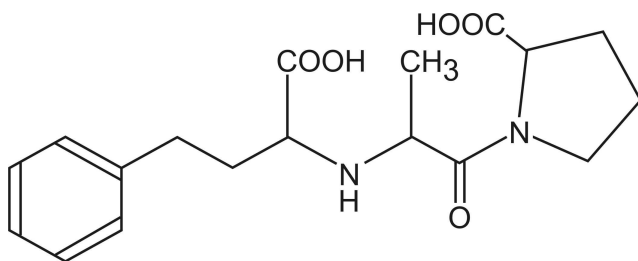


Abbildung 3: die Strukturformel von Enalaprilat

2.4.3 Pharmakodynamik von Enalapril beim Säuger

2.4.3.1 Erwünschte Wirkungen

ACE-Inhibitoren unterbrechen die RAAS-Kaskade, indem sie die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II verhindern (ADAMS 1988). Diese Inhibitoren sind sehr spezifische Pharmaka, denn sie interagieren nicht mit anderen Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems (GARRISON u. PEACH 1990). Sie sind mit der C-terminalen Peptidkette des Angiotensin I identisch und lagern sich mit hoher Affinität an das ACE. Auf diese Weise verhindern sie die Bildung von Angiotensin II. Eine Vasokonstriktion findet nicht statt. Im venösen System wird durch ACE-Hemmer die Inaktivierung von Bradykinin vermindert (KERSTEN u. MORISSE 2001). Bradykinin ist einerseits selbst ein starker Vasodilatator, andererseits stimuliert es die endotheliale Freisetzung von NO und Prostacyclin, die beide wichtige Vermittler der Vasodilatation sind (FÖRSTERMANN 2001).

Die ACE-Inhibitoren der ersten Generation sind in unveränderter Form nach oraler Gabe wirksam, während neuere Vertreter dieser Medikamentengruppe wie Benazepril, Enalapril, Imidapril und Ramipril als Prodrug oral verabreicht werden (LEFEBVRE et al. 2007). Die Resorption von Captopril wird durch den Darminhalt beeinflusst, bei Menschen soll das Medikament eine Stunde vor den Mahlzeiten eingenommen werden (JACKSON u. GARRISON 1995), das Tier soll zur Medikamentenapplikation nüchtern sein (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006).

Enalapril wird zu 60% resorbiert und ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme. Im Körper wandeln Esterasen die Prodrugs, aus chemischer Sicht sind es Acetatester, in wirksame Metaboliten um. Durch die Metabolisierung ist der Wirkeintritt bei den Stoffen der zweiten Generation verzögert (JACKSON u. GARRISON 1995). Die Affinität zum Angiotensin-Converting-Enzyme ist aber wesentlich höher, sie besitzt eine etwa 15fach größere Bindungsstärke. Dadurch wird eine geringere Dosis benötigt und das Medikament muss weniger häufig verabreicht werden. Bei gesunden Individuen ohne

aktiviertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System führt die Gabe von ACE-Inhibitoren lediglich zu einer geringen Abnahme des systemischen Blutdruckes. Handelt es sich aber um einen herzinsuffizienten Patienten mit aktiviertem RAAS, dann ist die Wirkung sehr ausgeprägt (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006). FÖRSTERMANN (2001) erklärte, dass ACE-Inhibitoren auch dann hypertensiv wirken, wenn die Angiotensin-II-Plasmaspiegel normal oder erniedrigt sind. Sie senken selbst bei anephrischen Patienten ohne renale Reninproduktion den Blutdruck.

Ein weiterer Vorteil ist die hohe therapeutische Breite von Enalapril. Beispielsweise vertragen gesunde Hunde die 30fache Überdosierung ohne Nebenwirkungen (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006).

Tierversuche deuten auf therapeutisch günstige Wirkungen von ACE-Inhibitoren am Herzen hin, beispielsweise kardioprotektive und kardioreparative Effekte beim Verhindern und Behandeln einer kardialen Fibrose oder einer ventrikulären Hypertrophie (KIRSTEN et al. 1998). Diese Wirkungen werden vor allem auf einen Anstieg von Bradykinin im Myokard zurückgeführt (FÖRSTERMANN 2001). Studien an Hunden und Katzen mit chronischen Herzveränderungen zeigten, dass ACE-Hemmer die Hämodynamik und die klinischen Anzeichen verbessern, sowie insgesamt die Überlebenszeit steigern konnten. Bei Tieren mit chronischen Nierenerkrankungen konnte ein Abfall des glomerulären kapillären Druckes festgestellt werden. Der progressive Verlauf der Nierenveränderung wurde durch ACE-Hemmer aufgehalten (LEFEBVRE et al. 2007). ACE-Inhibitoren senken den systemischen und glomerulären Hochdruck und haben einen anti-proteinurischen Effekt. Sie verzögern die Entstehung von Glomerulosklerosen und tubulo-interstitiellen Läsionen (LEFEBVRE u. TOUTAIN 2004). Wird im Herzen die Wirkung des ACE durch ACE-Hemmer unterbunden, können ischämische Schäden am Myokard verhindert werden. (CUSHMAN et al. 1989).

2.4.3.2 Unerwünschte Wirkungen (Nebenwirkungen)

ACE-Inhibitoren können beim Menschen initial, besonders nach Natriumverlusten (beispielsweise nach Einsatz von Diuretika) zu einer Hypertonie führen (PALM et al. 1992). Patienten mit einer geringen Salz- und Wasseraufnahme können ebenfalls eine Hypertonie erleiden. Die Hemmung des Konversions-Enzyms kann bei Patienten mit einer bilateralen Nierenarterienstenose ein akutes Nierenversagen induzieren (GARRISON u. PEACH 1990). In gesunden, ausreichend mit Natrium versorgten Tieren und Menschen hat eine einzelne orale Dosis eines ACE-Hemmers keinen Einfluss auf den systemischen Blutdruck. Andererseits kann eine einfache Dosis eines ACE-Hemmers den Blutdruck senken, wenn die Probanden nicht ausreichend mit Natrium versorgt sind (ATLAS et al. 1983). Die Einnahme von ACE-Hemmern im zweiten und dritten Abschnitt der Schwangerschaft kann mit einer fetalen bzw. neonatalen Schädigung einhergehen. Diese „ACE-Hemmer-Fetopathie“ ist nur beim Menschen beschrieben, Veränderungen des Embryos bei Labortieren sind nicht festgestellt worden (TABASCOVA u. KIMMEL 2001). Enalapril passiert die Plazentaschranke und führt bei Nagetieren in hohen Dosierungen zu verminderten Gewichten des Fetus und hat einen Anstieg der fetalen und maternalen Sterblichkeit zur Folge. Teratogene Effekte sind nicht beschrieben (PLUMB 2005). Des Weiteren sind als seltene Nebenwirkungen Hautexantheme, Geschmacksverlust, Proteinurie und Neutropenie beschrieben (GARRISON u. PEACH 1990). Das Auftreten eines trockenen Reizhustens wird der verstärkten Wirkung von Bradykinin zugeschrieben (FRANOVÁ et al. 2005). Die Gabe von Enalapril kann bei Hunden zu Anorexie, Erbrechen oder Diarrhoe führen. Ebenso sind Teilnahmslosigkeit, niedriger Blutdruck, renale Dysfunktion und Hyperkaliämie möglich. Durch das Fehlen der Sulfhydrylgruppe kann es zu immunvermittelten Reaktionen kommen, Ausschlag, Neutropenie und Agranulozytose sind beim Menschen beschrieben (PLUMB 2005).

2.4.3.3 Überdosierung

Eine Dosierung von 200 mg/kg KM ist für Hunde als letal beschrieben. Bei Überdosierung kommt es zu einer Hypotension des Patienten, welche mit kontrollierter Flüssigkeitssubstitution behandelt werden kann (PLUMB 2005).

2.4.3.4 Wechselwirkungen

Kombinationen von Enalapril mit diuretischen Medikamenten oder anderen Vasodilatoren führen zu einer verstärkten Hypotension. Enalapril, zusammen mit Kalium oder Kaliumsparenden Diuretika verabreicht, führt zu einer Hyperkaliämie. Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs) können die klinische Wirksamkeit von Enalapril reduzieren (PLUMB 2005).

2.4.4 Pharmakokinetik von Enalapril beim Säuger

2.4.4.1 Applikation, Resorption und Bioverfügbarkeit

Würde der aktive Metabolit Enalaprilat oral verabreicht, läge seine Bioverfügbarkeit (gemessen bei Hunden) bei 13% (TOCCO et al. 1982). Durch eine Veresterung entsteht Enalapril, ein „Prodrug“. Es besitzt eine größere Lipophilie und kann passiv durch die Dünndarmwand diffundieren, oder auch über jejunale Carriersysteme transportiert werden. Dieser Ester hat eine wesentlich höhere Bioverfügbarkeit, aber keine intrinsische Aktivität. So wird die Bioverfügbarkeit von Enalapril bei Hunden mit 20 bis 40% bei einer Dosierung von 0,06 bis 6 mg/kg KM angegeben (TOUTAIN u. LEFÈBVRE 2004).

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von ACE-Inhibitoren unterscheiden sich von denen herkömmlicher Pharmaka. Die orale Absorption von Enalapril liegt bei 60-70%, und nach 2 bis 4 Stunden erreicht die Enalaprilatkonzentration im Plasma den höchsten Wert. Die Elimination besteht aus 2 Phasen, einer Initialphase, welche die renale

Filtration reflektiert (Eliminationshalbwertszeit 2 bis 6 Stunden), und einer anschließenden verlängerten Phase (Eliminationshalbwertszeit von 36 Stunden) (MACFADYEN et al. 1993). Der Phasenverlauf wurde so erklärt, dass ACE-Inhibitoren am ACE-Pool binden, dieser besteht aber zum Teil aus im Kreislauf zirkulierendem und teilweise im Gewebe befindlichem ACE. Letzteres, die lokalen ACE-ACEI-Komplexe, können nicht analytisch erfasst werden (TOUTAIN u. LEFÈBVRE 2004). PLUMB (2005) bestätigt eine Bioverfügbarkeit von 60% und eine Anflutungsphase von 4 bis 6 Stunden. Enalapril/Enalaprilat hat eine Verweildauer von 12 bis 14 Stunden im Organismus.

2.4.4.2 Elimination, Halbwertszeit und Maximaler Wirkspiegel (C_{\max})

Die Halbwertszeit von Enalaprilat nach einer Dosierung von 0,5mg/kg bei Hunden beträgt $T_{1/2}$ (min) 61 ± 48 . Die Zeit, in der Enalapril absorbiert wird, bzw. vom Prodrug in Enalaprilat transformiert wird, wird mit $t_{1/2 \text{ absorption/bioconversion}}$ (min) 151 ± 57 angegeben (TOUTAIN et al. 1999). Die Halbwertszeit von Enalaprilat steigt bei Patienten mit Niereninsuffizienz oder chronischer Herzinsuffizienz (PLUMB 2005). LÖSCHER u. UNGEMACH (2006) veröffentlichten die Halbwertszeit von Enalapril mit 1,8 Stunden, die von Enalaprilat hingegen mit 10,5 Stunden. Die Wirkung tritt verzögert mit einem Maximum nach 4 bis 6 Stunden ein und hält 12 bis 24 Stunden an.

TOUTAIN et al. (2000) verglichen die ACE-Inhibitoren Enalapril und Benazepril bei einer Dosis von 0,5 mg/kg KM. Sie erhielten für C_{\max} (ng/ml) von Enalaprilat bei gesunden Hunden einen Wert von $43,9 \pm 32,9$. Die Zeit, in welcher der höchste Wirkspiegel erreicht wurde liegt bei t_{\max} (min) $43,3 \pm 24$.

In einer anderen Studie wurden gesunden Menschen 10 bzw. 20 mg Enalapril oral verabreicht und die Plasmaproben mittels ELISA ausgewertet. Der C_{\max} –Wert (ng/ml) lag bei 57 ± 29 und $72 \pm 33,6$ und t_{\max} (h) bei $4,28 \pm 1,45$ und $4,05 \pm 1,22$ für die 10 bzw. 20 mg Dosierung (MATALKA et al. 2002).

Ratten schieden 26% der Enalaprilatdosis (1mg/kg oral) über den Urin und 72% über den Fäzes aus, Hunde eliminierten 40% über den Urin und 36% über den Fäzes. (TOCCO et al. 1982). Eine andere Quelle gibt an, dass die Ausscheidung zu etwa 70% renal und zu etwa 20% über die Galle erfolgt (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006).

2.4.4.3 Dosis und Dosisanpassung

Die tägliche Dosis für den Menschen rangiert zwischen 10 bis 40 mg, gelegentlich bis 80 mg. Diese Dosis wird einmal täglich verabreicht oder auf zwei Einnahmen aufgeteilt (GARRISON u. PEACH 1990). JACKSON und GARRISON (1995) gaben die tägliche Dosis zwischen 2,5 und 40 mg an, eine Dosis von 2,5 bis 5 mg ist für die Therapie von Herzinsuffizienz und Bluthochdruck geeignet.

Bei Hund und Katze wird eine Dosis von 0,25 bis 0,5 mg/kg KM ein- bis zweimal täglich empfohlen (PLUMB 2005). Eine andere Quelle empfiehlt für den Hund 1 (bis 2) mal pro Tag eine Dosis von 0,5 mg/kg KM (als Zusatztherapie zum Diuretikum Furosemid), wobei die Dosis bei ausbleibendem Therapieerfolg nach oben und bei Hypotension nach unten korrigiert werden muss (KERSTEN u. MORISSE 2001). Die Dosierung von Enalapril für die Katze als Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen wird mit 0,5 mg/kg KM alle 24 Stunden angegeben (KEENE u. GLAUS 2003).

2.4.5 Einsatz von Enalapril beim Vogel

Obwohl wissenschaftliche Daten hinsichtlich der Pharmakokinetik von Enalapril bei Vögeln fehlen, wurden bei Papageienvögeln bereits Erfahrungen zum klinischen Einsatz gesammelt (PEES et al. 2006 a). Systematische Studien zur Dosisfindung beim Vogel fehlen bislang. Die Höhe und die Häufigkeit der ACE-Inhibitor-Gaben orientierten sich an den Dosierungen für kleine Haustiere und berücksichtigten den vogelspezifischen Stoffwechsel nur wenig.

Eine der ersten Studien über den Einsatz von ACE-Hemmern bei Vögeln veröffentlichte WILSON et al. 1985 mit der Aussage, dass Captopril die Natriumchlorid-Exkretion der Salzdrüsen bei Enten und anderen Wasservögeln steigert.

Publikationen zeigten (STRAUB et al. 2003, PEES et al. 2006 a), dass die Gabe von Enalapril bei Kreislauferkrankungen sehr vielversprechend ist. Die beschriebenen Dosierungen sind empirisch und variieren. Initial wurden 5 mg/kg pro Tag verabreicht, nach Stabilisierung des Kreislaufs und sichtlicher Besserung wurde die Dosis auf 1 mg/kg/Tag herabgesetzt.

STRAUB et al. (2003) berichteten von einem weiblichen 10jährigen Agaporniden, bei dem mittels Ultraschall ein Hydroperikard sowie Flüssigkeit in der Bauchhöhle festgestellt werden konnte. Der Herzbeutel wurde punktiert. Die medikamentelle Versorgung des Patienten bestand aus 0,2 mg/kg Furosemid zweimal täglich und 5 mg/kg Enalapril einmal am Tag. Die Besitzer setzten die Enalapriltherapie zu Hause fort. Die Therapie wurde über elf Monate erfolgreich durchgeführt, danach verstarb der Vogel.

DE WIT und SCHOEMAKER (2005) beschrieben ACE-Hemmer als effektive Medikamente in der Vogelmedizin. Sie fördern die Vasodilatation und die Diurese. Die Dosierung von Enalapril wird initial mit 0,5 mg/kg zwei mal täglich oral angegeben, später soll die Dosis reduziert werden, um eine Hypotension, eine Hyperkaliämie oder eine Nierenschädigung zu vermeiden (DE WIT u. SCHOEMAKER 2005). ACE-Hemmern werden renoprotektive Wirkungen bestätigt. Außerdem wird der Einsatz von Benazepril in einer Dosierung von 0,5 mg/kg alle 12 Stunden bei Vögeln mit Nierenproblemen und Bluthochdruck empfohlen (LICHTENBERGER 2006).

PEES et al. (2006 a) stellten den klinischen Fall einer Gelbkopfamazone vor, welche mit Schwäche, Exsikkose, Orientierungslosigkeit und Dyspnoe den Besitzern auffällig wurde. Mittels Ultraschall ließ sich eine rechtsseitige Hypertrophie und Dilatation des Herzens sowie ein Hydroperikard und eine Leberstauung darstellen. Der Patient wurde

antibiotisch und antimykotisch behandelt und es wurde Enalapril in einer Dosierung von 2,5 mg/kg KM zweimal täglich oral verabreicht. Die Autoren beschrieben eine gute Akzeptanz des Medikaments bei der oralen Verabreichung. Der Vogel vertrug die Behandlung gut. Kontrolluntersuchungen zeigten 8 Tage nach Therapiebeginn eine deutliche Besserung der Herzfunktion, der Herzbeutel füllte sich nicht mehr mit Flüssigkeit und die Lebergefäße waren nicht mehr gestaut. Als mögliche Nebenwirkung der Behandlung wurde ein erhöhter Hämatokrit (68%) nach 98-tägiger Applikation festgestellt. Als Ursache wurde eine Dehydrierung durch die verstärkte Diurese diskutiert. Die Dosierung wurde daraufhin auf 1 mg/kg pro Tag angepasst. Am Tag 396 nach Therapiebeginn litt der Vogel erneut an Anorexie und Diarrhoe. Neben einer bakteriellen Infektion wurde ein Hämatokrit von 72% festgestellt, der Vogel war dehydriert. Die Herztherapie wurde abgesetzt. Nachdem sich erneut ein Hydroperikard, ein Aszites und eine angestaute Leber entwickelt hatten, wurde Enalapril in einer Dosierung von 1mg/kg pro Tag wieder oral verabreicht. Der Vogel wurde 208 Tage nach Wiederaufnahme der Enalapriltherapie mit Schocksymptomen vorgestellt und verstarb wenig später. Seit der Initialtherapie mit Enalapril waren 825 Tage vergangen. Die Autoren betonen, dass ACE-Hemmer ein sehr sinnvolles Medikament im Einsatz gegen die Bauchwassersucht und ein Hydroperikard sind. Die beobachtete Dehydrierung könnte eine Nebenwirkung bei einer Dauertherapie mit ACE-Inhibitoren sein. ACE-Hemmer können eine Diurese induzieren, zumal die gewählte Dosierung die Dosis für Hunde um das Zehnfache übersteigt.

Als Nebenwirkungen beim Einsatz am klinisch kranken Vogel sind ein Anstieg des Hämatokrits und Dehydrierung beschrieben (PEES u. KRAUTWALD-JUNGHANNS 2004).

3 TIERE, MATERIAL UND METHODEN

3.1 Tiere

3.1.1 Herkunft, Anzahl, Unterbringung

Es wurden einjährige männliche und weibliche Brieftauben (*Columba livia* f. domestica) mit 440 g bis 640 g Körpermasse aus konventionellen Zuchten für den Versuch ausgewählt. Die Tiere waren gegen Paramyxovirus-1 geimpft, eine weitergehende Vakzinierung war nicht erfolgt. Nach der Eingangsuntersuchung und bei Erfüllung der gesundheitlichen Voraussetzungen wurden die Tiere mit Ringen an den Ständern gekennzeichnet. Auf den Ringen befand sich eine fortlaufende Nummerierung, so dass jede Taube eindeutig identifiziert werden konnte. Für die Verträglichkeitsstudie wurden insgesamt 24 Tauben und für die Pharmakokinetikstudie 12 Tauben aufgestellt. Eine Differenzierung nach Geschlecht erfolgte für die Verträglichkeitsstudie (Versuchsteil A) nicht. Die Tauben, welche für die Pharmakokinetikstudie (Versuchsteil B) aufgestellt wurden, wurden 7 Tage vor der Akklimatisationsphase endoskopisch untersucht und das Geschlecht wurde bestimmt. Die Endoskopie erfolgte nach LIERZ (2004).

Die Tauben wurden bei einer Raum-Tagestemperatur zwischen 20 und 22 °C und einer Lichtlänge von 16 Stunden einzeln in Drahtkäfigen (Höhe: 35 cm, Breite: 35 cm, Tiefe: 32 cm) untergebracht. Der Abstand der Drahtstangen betrug etwa 10 mm. Alle Käfige waren mit einer Sitzstange eingerichtet und hatten die gleichen Futter- und Tränkevorrichtungen. Unter jedem Käfig befand sich eine Auffangwanne, welche die eindeutige Zuordnung von Exkrementen und Futterresten zu dem entsprechenden Käfig ermöglichte. Es wurde von Beginn der Akklimatisationsphase an handelsübliches Taubenfutter (Regiostar mit Mais, Muskator-Werke, Düsseldorf) sowie Trinkwasser in ausreichender Menge jedem Tier separat zur Verfügung gestellt. Dem Futter wurden keine Ergänzungspräparate beigemischt.

3.1.2 Gesundheitskontrollen, Voruntersuchungen

Um einen einheitlichen Gesundheitsstatus zu gewährleisten, wurde bei jedem Tier vor der Einstellung eine klinische Untersuchung durchgeführt. Der klinische Untersuchungsgang erfolgte nach SCOPE (2007 a). Anschließend wurden Tupferproben von Rachen, Kropf und Kloake entnommen und mikrobiologisch auf Art und Zusammensetzung der Keimflora in Anlehnung an die Untersuchungen von WENDLER (1984) überprüft. Um einen möglichen Befall mit *Trichomonas gallinae* zu erkennen, wurde eine native parasitologische Untersuchung von einer Kropftupferprobe durchgeführt. Zusätzlich wurde eine Kotprobe mit konzentrierter Kochsalzlösung versetzt und nach Flotation auf das Vorhandensein von Wurmeiern untersucht. Des weiteren wurden 0,5 ml Blut aus der *V. ulnaris* entnommen und das Serum mittels eines Antigen-Antikörper-Agglutinationstests (*Salmonella typhimurium* test antigen (1,4,5,12:i:1,2), Sifin, Berlin) auf Antikörper gegen *Salmonella typhimurium* untersucht. Eine Kotprobe wurde nach Anreicherung in einem Selenit-Laktose-Medium (Oxoid, Wesel) auf XLT4-Agar (Oxoid, Wesel) ausgestrichen und auf das Vorhandensein von *Salmonella* spp. überprüft.

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert: Im Rahmen der klinischen Untersuchung als auffällig eingestufte oder abgemagerte Tauben nahmen nicht an dem Versuch teil. Ebenso wurden Tiere ausgeschlossen, bei denen Salmonellen oder Antikörper gegen Salmonellen nachgewiesen wurden. Nachgewiesene Parasiten wurden vor Beginn der Akklimatisationsphase behandelt, anschließend wurde eine Kontrolluntersuchung durchgeführt.

Bei der mikrobiologischen Untersuchung war bei allen Tieren der Nachweis von *Staphylococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Bacillus* sp. oder *Enterobacter* sp. sowie *Candida* sp. möglich. Diese Bakterien und Pilze sind als Bestandteil der Normalflora beschrieben (DORRESTEIN 1997 c) und wurden ohne vorhandene klinische Symptome als nicht therapiewürdig eingestuft. Bei einigen Tauben konnte ein geringgradiger Befall von Trichomonaden, Kokzidien und Spulwürmern nachgewiesen werden, welcher durch

den Einsatz von Carnidazol (Spartrix, Janssen-Cilag, Neuss, 1 Tablette je Tier oral), Clazuril (Appertex, Janssen-Cilag, Neuss, 1 Tablette je Tier oral) sowie Levamisol (Concurat-L 10%, Bayer, Leverkusen, über das Trinkwasser) behandelt wurde.

3.1.3 Tierversuchsgenehmigung

Die Genehmigung der Durchführung des Tierversuchsvorhabens – TVV-Nr.: 28/04 - Untersuchungen zur Verträglichkeit (Teil A) und zur Pharmakokinetik (Teil B) von Enalapril nach oraler Einzeltierapplikation bei Brieftauben wurde am 08.10.2004 ohne Auflagen vom Regierungspräsidium der Stadt Leipzig erteilt.

3.2 Versuchsaufbau

3.2.1 Allgemeines

Da bisher für den Vogel nur Fallberichte über den Einsatz von Enalapril vorlagen, wurde eine Dosierung von 5 mg/kg täglich oral gewählt, wobei diese Dosierung empirisch anhand einer Abschätzung der möglichen schnelleren Verstoffwechslung des Medikamentes beim Vogel erfolgte. Zudem entsprach die gewählte Dosierung dem Einsatz unter Praxisbedingungen und der dort beobachteten klinischen Wirksamkeit.

Der Versuch wurde in zwei Teile gegliedert:

In der Verträglichkeitsstudie wurden Tauben über einen dreiwöchigen Zeitraum zum einen mit der empirischen Dosis 5 mg/kg KM Enalapril, zum anderen mit der doppelten Dosis von 10 mg/kg KM behandelt. Eine dritte Taubengruppe war die Kontrollgruppe, sie wurde mit 0 mg/kg KM Enalapril behandelt. Während der drei Wochen sollten tägliche Kontrollen des Gesundheitszustandes und wöchentliche Kontrollen der Blutparameter mögliche Unverträglichkeitsreaktionen feststellen.

Der zweite Teil der Studie diente der Ermittlung der Pharmakokinetik von Enalapril(at) bei Brieftauben. Der Versuch orientierte sich an den Untersuchungen von HAMLIN und NAKAYAMA (1998), in welchen Enalapril bei Beaglen eingesetzt wurde. Um pharmakokinetische Parameter gewinnen zu können, wurde den Tieren vor der Enalaprilgabe sowie nach eineinhalb, drei, sechs, zwölf und 24 Stunden Blut entnommen. Der Punkt der höchsten Enalaprilatkonzentration (C_{\max}) befand sich bei etwa eineinhalb Stunden. In Anlehnung an diese Informationen wurde der Versuch zunächst mit einer Dosierung von 2,5 mg/kg KM durchgeführt (Versuch B1). Aufbauend auf den Ergebnissen dieses Versuches wurde für eine exakte Bestimmung ein zweiter Versuch mit einer niedrigeren Dosis (1,25 mg/kg KM) und einem kürzeren Intervall gewählt. Der Versuch B2 diente der Ergebnisvervollständigung.

Alle Versuche begannen jeweils in Form eines präexperimentellen Teils mit einer einwöchigen Akklimatisationsphase. In dieser Zeit sollten sich die Tauben an die neuen standardisierten Haltungsbedingungen gewöhnen und die Trinkwasser- und Futteraufnahme sollte sich normalisieren. Es wurden sechs Tiere mehr als für die Versuche benötigt eingestallt und untersucht. Die überzähligen Tiere dienten als Ersatz für gegebenenfalls in der Akklimatisationsphase auffällige und dadurch auszusortierende Tiere. Im Rahmen der Studie zur Verträglichkeit wurde drei Tage vor Beginn des experimentellen Teils zur Gewöhnung der Tiere an die Medikamentenapplikation mit einer Scheinbehandlung mit einem dem Versuchsaufbau entsprechendem Placebo begonnen. Hierzu wurde den Tieren täglich einmal morgens eine Menge von 5 ml/kg KM Leitungswasser mittels Knopfkanüle in den Kropf appliziert.

3.2.2 Klinische Kontrolle des Gesundheitszustandes

Der klinische Zustand der Tauben wurde in beiden Versuchsteilen täglich früh um 8 Uhr und nachmittags um 16 Uhr durch eine tierärztliche Adspektion beurteilt. Die Adspektion erfolgte nach SCOPE (2007 a).

In der Verträglichkeitsstudie, welche vom Versuchstag -7 bis zum Versuchstag 21 dauerte, wurden die Tiere an den Versuchstagen 0, 6, 14 und 21 zusätzlich klinisch untersucht. Bei der Untersuchung wurde auf folgende Gesichtspunkte besonderer Wert gelegt: Ernährungszustand, Gefieder, Haut, Gelenke, Augen, Ohren, Schnabelhöhle, Kropf, Bauchumfang, Kloake und Ständer.

3.2.3 Untersuchung zur Verträglichkeit von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil A)

3.2.3.1 Gruppenaufteilung und Applikation

Am Versuchstag -7 wurden 24 Tauben in drei Gruppen (A, B und C) zu je acht Tieren aufgeteilt und eingestallt. Die Aufteilung der Tauben erfolgte dabei nach dem Zufallsprinzip. Die Tage -7 bis 0 dienten als Akklimatisationsphase, während der sich die Tauben an die neuen Haltungsbedingungen gewöhnen konnten. Ab Tag -2 bis einschließlich Tag 0 wurde den Tieren ein Placebo über die Knopfkanüle verabreicht, um sie mit der Art der Medikamentenapplikation vertraut zu machen. Am Versuchstag 1 begann die Applikation von Enalapril. Jedem Tier wurde über die Knopfsonde, die anhand der an Tag 0 bestimmten Körpermasse individuell errechnete Dosis verabreicht. Tauben der Gruppe A erhielten 5 mg/kg KM, Tauben der Gruppe B erhielten 10 mg/kg KM und Tauben der Gruppe C erhielten 0 mg/kg KM. Es wurde das Präparat Enacard (Merial, Hallbergmoos) eingesetzt. Der Wirkstoff lag dabei in Tablettenform in einer Menge von 5 mg je Tablette vor. Die Tabletten wurden in Leitungswasser aufgelöst. Hierbei erfolgte die Konzentrierung des Wirkstoffes bzw. in Gruppe C die Berechnung der Wassermenge dergestalt, dass ein Applikationsvolumen von etwa 5 ml/kg KM erreicht wurde. Die Applikation erfolgte täglich um 8 Uhr morgens oral über einen Zeitraum von 21 Tagen. Der Versuchsplan ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Tabelle 1: Darstellung des Versuchsplans zur Verträglichkeitsstudie (Teil A)

Tag	Uhrzeit	
-7	9.00	Einstellung, Eingangsuntersuchung, Gewichtsbestimmung, Kennzeichnung
-6 bis -2		Akklimatisation
-1		Akklimatisation, elektrokardiographische Untersuchung
0	9.00	klinische Untersuchung, Blutentnahme
1 bis 6	8.00	Applikation, Adspektion
	16.00	Adspektion
7	8.00	Applikation, klinische Untersuchung, Blutentnahme
	16.00	Adspektion
8 bis 13	8.00	Applikation, Adspektion
	16.00	Adspektion
14	8.00	Applikation, klinische Untersuchung, Blutentnahme
	16.00	Adspektion
15 bis 20	8.00	Applikation, Adspektion
	16.00	Adspektion
21	8.00	Applikation, klinische Untersuchung, Blutentnahme elektrokardiographische Untersuchung

3.2.3.2 Klinische Untersuchung

Die klinische Untersuchung erfolgte nach SCOPE (2007 a) und fand an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 statt. Zusätzlich wurde die Körpermasse ermittelt.

3.2.3.3 Blutprobenentnahme und –untersuchung

Die Entnahme des Blutes erfolgte nach Hautdesinfektion (Octenisept Wunddesinfektion, Schülke und Mayr, Norderstedt) aus der Flügelvene (*Vena ulnaris*) in heparinisierte Polypropylen-Zentrifugenröhrchen (Lithium-Heparinröhrchen, Sarstedt, Nürnberg). Zur Differenzierung des weißen Blutbildes wurde unmittelbar nach der Blutentnahme ein Blutausschlag nach der Objektträger-Objektträger-Methode (CAMPBELL 1995) angefertigt, um eine gleichmäßige Zellverteilung zu erreichen und um Zellschädigungen nach Möglichkeit zu vermeiden. Mittels Mikrohaematokrit-Röhrchen wurde etwas Blut aus dem heparinisierten Röhrchen entnommen und in einer Mikrozentrifuge (Haematokrit 24, Hettich, Tuttlingen) 15000 rpm für 5 Minuten zentrifugiert. Anhand dieses Röhrchens wurde der Hämatokrit in % des Gesamtvolumens bestimmt. Direkt im Anschluss wurde das Plasma durch Zentrifugation (EBA 8S, Hettich, Tuttlingen, 10 Minuten bei 3000 Umdrehungen/min) abgetrennt und in Polypropylengefäßen (Eppendorf, Hamburg) bei -20 °C bis zur Aufarbeitung gelagert. Die entnommene Blutmenge lag unter einem Prozent der Körpermasse. Die Untersuchung der blutchemischen Parameter wurde im Labor der Medizinischen Tierklinik der Universität Leipzig im Automaten-System Hitachi 912 (Roche Diagnostics, Grenzach) durchgeführt. Folgende Parameter wurden untersucht:

- Kalium (ionenselektive Elektrode)
- Phosphor (Molybdatreaktion)
- Natrium (ionenselektive Elektrode)
- Kalzium (Reaktion mit o-Kresolphthalein)
- Chlorid (ionenselektive Elektrode)

- Laktatdehydrogenase (LDH) [U/l] (optimierte Standardmethode, Empfehlung der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE (1972))
- Aspartat-Aminotransferase (AST) [U/l] (optimierte Standardmethode, Empfehlung der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE (1970))
- Kreatinkinase (CK) [U/l] (optimierte Standardmethode, Empfehlung der DEUTSCHEN GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE CHEMIE (1977))
- Harnsäure [$\mu\text{mol/l}$] (Enzymfarbstoff-Testmethode nach TOWN et al. (1985))
- Totalprotein [g/l] (Biuret-Methode)
- Albumin [g/l] (Bromkresol-Grün Farbstoffbindungsreaktion)

Der Globulin-Gehalt [g/l] wurde als Differenz zwischen Albumin und Gesamtprotein berechnet.

Die Färbung der erstellten Blutaussstriche erfolgte mittels Diff-Quik (Dade Diagnostika, Unterschleißheim). Die Zellzählung wurde manuell am gefärbten Ausstrich bei 100facher Vergrößerung mit einem Ölimmersionsobjektiv mäanderförmig im mittleren Drittel des Blutaussstriches, in dem die Zellen sehr gleichmäßig einschichtig lagen, durchgeführt. Ein Differentialblutbild wurde anhand von 100 Zellen erstellt, da nach REAUZ et al. (1999) aus der Differenzierung einer höheren Zellzahl keine Zunahme der Zählgenauigkeit resultiert. Die Bestimmung der Gesamtleukozytenzahl erfolgte nach der von LANE (1987) beschriebenen Schätzmethodik, indem acht Gesichtsfelder bei 40facher Vergrößerung ausgezählt wurden. Anschließend wurde die Gesamtzahl der Leukozyten durch die Anzahl der Gesichtsfelder geteilt. Die durchschnittliche Leukozytenzahl wurde durch Multiplikation mit dem Faktor 2×10^9 (Leukozyten/l) bestimmt.

Zur Beurteilung der Ergebnisse wurden Referenzwerte (SCOPE (2007 b), HOCHLEITHNER (1994), FUDGE (2000), KRAUTWALD-JUNGHANNS et al. (2006)) herangezogen.

3.2.3.4 Bestimmung der Wasser- und Futteraufnahme sowie Beurteilung der Faeces

Täglich um 8.00 Uhr morgens wurde die Zusammensetzung und Beschaffenheit der Exkremente jedes Tieres beurteilt und dokumentiert. Hierbei erfolgte folgende Einteilung nach folgendem Schema:

- a – Apathie (der Vogel verhält sich während der Adspektion durch den Tierarzt teilnahmslos)
- b – Polyurie (um die Mehrzahl der Kotanteile befindet sich ein wässriger Flüssigkeitsfilm)
- c – Diarrhoe (die Mehrzahl der Kotanteile ist ungeformt)
- d – schaumiger Kot (die Mehrzahl der Kotanteile weist eine schaumige Konsistenz auf)
- e – gelbe Harnsäure (der Harnsäureanteil des Kotes hat eine gelbe Färbung)

Des Weiteren wurde für jede Taube die aufgenommene Trinkwassermenge und die aufgenommene Futtermenge ermittelt. Die Futteraufnahme wurde wie folgt berechnet: Eingewogenes Futter des Vortages (stets 100 g) – rückgewogenes Futter des jeweiligen Tages + ein Achtel der rückgewogenen Futtermenge aus der Auffangschale pro Gruppe (von den Tieren verworfenes Futter). Die Berechnung der Wasseraufnahme erfolgte wie folgt: Eingemessenes Wasser des Vortages (stets 100 ml) – rückgemessene Wassermenge + verdunstetes Wasser. Die Wasserverdunstung wurde täglich anhand eines sich im Raum befindlichen Referenzgefäßes gleicher Art bestimmt.

3.2.3.5 Elektrokardiographische Untersuchung

An den Tagen -1 und 21 wurde eine elektrokardiographische Untersuchung durchgeführt. HAGNER (1996) entwickelten sogenannte Federelektroden, die es möglich machen, elektrische Ströme an der Haut des Vogels abzuleiten. Es ist ein schmerzloses und nicht-invasives System, welches das elektrische Signal weitgehend störungsfrei ableitet. Dabei wird eine Silber-Silberchlorid-Elektrode mittels einer speziellen Klemmvorrichtung an der Basis der Taubenfeder befestigt. Als Elektrodengel wurde die

von HAGNER (1996) empfohlene Formulierung einer gesättigten wässrigen Kaliumchlorid-Lösung verwendet. Das EKG wurde mithilfe des EKG-Gerätes Cardioline Delta I Plus (Eickemeyer, Tuttlingen) abgeleitet und auf einem Computer dargestellt. Der Vorlauf wurde auf 100 mm/s eingestellt, die Sensitivität auf 5 mm/mV. Die Auswertung erfolgte mithilfe der geräteeigenen Software. Die zweite Ableitung nach Einthoven wurde zur Auswertung eingesetzt.

3.2.4 Untersuchung zur Pharmakokinetik von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil B)

3.2.4.1 Gruppeneinteilung

Es wurden 12 Tauben für diesen Versuchsteil eingestellt. Die Tiere wurden nach dem Zufallsprinzip in 2 Gruppen geteilt, wobei aber jeder Gruppe 3 männliche und 3 weibliche Tiere zugeordnet wurden. Die Unterbringung und Versorgung erfolgte analog zu Versuchsteil A. Es fand eine siebentägige Akklimatisationsphase statt.

3.2.4.2 Applikation und Entnahme der Blutproben

Nach einer Akklimatisationsphase wurde jedem Tier um 8.00 Uhr morgens eine individuell nach der Körpermasse berechnete Dosis Enalapril mittels Knopfkanüle appliziert. Die Dosierung betrug 2,5 mg/kg KM, die Applikation erfolgte analog dem Verfahren in Versuchsteil A. Die Kanüle wurde mit 2 ml Trinkwasser nachgespült. Anschließend wurde den Tieren Blut entnommen. Als Blutentnahmestellen dienten die *Vv. ulnares* sowie die *Vv. metatarsales dorsales*. Die Blutentnahmen erfolgten in einem festen Schema, wobei in der ersten Gruppe vor der Enalaprilapplikation sowie nach 4, 8, 16 und 32 Stunden Blut entnommen wurde. Bei der zweiten Gruppe wurden die Blutproben ebenfalls vor der Enalaprilapplikation sowie nach 2, 6, 12 und 24 Stunden genommen. Das Entnahmeschema ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2. Applikation von 2,5 mg/kg KM Enalapril sowie Blutentnahmezeiten

Ring- nummer	Gewicht in g	Wirkstoffmenge Enalapril in mg	Präparatmenge Enacard® in mg	Uhrzeit Blutentnahme
Gruppe 1				
1	548	1,37	40	7.30 (0h) 12.00 (4h) 16.00 (8h) 24.00 (16h)
2	521	1,3	37	
3	504	1,26	36	
4	491	1,23	35	
5	478	1,2	35	
6	530	1,33	38	
Gruppe 2				
7	527	1,32	38	7.30 (0h) 10.00 (2h) 14.00 (6h) 20.00 (12h) 8.00 (24h)
8	481	1,2	35	
9	503	1,26	36	
10	545	1,36	39	
11	511	1,28	37	
12	484	1,2	35	

7 Tage später wurde den Tieren in der gleichen Gruppenaufteilung eine Dosis von 1,25 mg/kg KM per Knopfkanüle in den Kropf nach oben beschriebenem Verfahren appliziert. Anschließend erfolgten die Blutentnahmen der ersten Gruppe vor der Enalaprilapplikation sowie nach eins, zwei und sechs Stunden. Bei der zweiten Gruppe wurde das Blut ebenfalls vor der Applikation als auch eine halbe, eineinhalb, vier und acht Stunden danach entnommen. Die Applikationsmengen und Entnahmezeitpunkte sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

Tabelle 3: Applikation von 1,25 mg/kg KM Enalapril sowie Blutentnahmezeiten

Ring- nummer	Gewicht in g	Wirkstoffmenge Enalapril in mg	Präparatmenge Enacard [®] in mg	Uhrzeit Blutentnahme
Gruppe 1				
1	540	0,67	21	7.30 (0h) 9.00 (1h) 10.00 (2h) 14.00 (6h)
2	511	0,63	19	
3	400	0,5	15	
4	477	0,6	18	
5	460	0,57	17	
6	515	0,64	19	
Gruppe 2				
7	522	0,64	20	7.30 (0h) 8.30 (0,5h) 9.30 (1,5h) 12.00 (4h) 16.00 (8h)
8	475	0,6	18	
9	500	0,62	19	
10	505	0,62	19	
11	488	0,61	18	
12	455	0,57	17	

Die Entnahme der Blutproben erfolgte in heparinisierte Röhrchen (Lithium-Heparinröhrchen, Sarstedt, Nürnberg). Es wurde jeweils ein Volumen von 1,0 ml Vollblut entnommen. Das Blut wurde unmittelbar nach Entnahme zentrifugiert, das Plasma wurde abpipettiert und bei -20 °C eingefroren. Die weitere Verarbeitung wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie vorgenommen. Die Proben wurden innerhalb von 4 Wochen aufgearbeitet.

3.2.4.3 Prinzip zum Nachweis von Enalaprilat

Es gibt mehrere Methoden zur quantitativen Bestimmung der ACE-Aktivität. Dabei werden die unter der Einwirkung von ACE aus geeigneten Substraten entstandenen Hydrolyseprodukte analytisch bestimmt. Als Nachweisverfahren für Enalaprilat im Taubenplasma wurde die Methode nach ANZENBACHEROVÁ et al. (2001) etwas abgewandelt. Dieses ist ein indirektes Nachweisverfahren. Als synthetisches Substrat wurde das Tripeptid FAPGG (N-(3-[2-furyl]acryloyl)-Phe-Gly-Gly) verwendet. ACE hat eine hohe Affinität zu FAPGG. FAPGG wird durch das ACE zu FAP (des-GlyGlyFAPGG) und Glycylglycin hydrolysiert. Das entstandene FAP wurde unter Verwendung einer im Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig erarbeiteten spezifischen isokratischen High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-Methode mit UV-Detektion bestimmt. Wird das ACE gehemmt, beispielsweise durch den ACE-Hemmer Enalaprilat, kommt es zu einer von der Konzentration des ACE-Hemmers abhängigen Abnahme von FAP. Die Bildung von FAP wird somit inhibiert. Dieses Nachweisprinzip ist in Abbildung 4 veranschaulicht. Zur Bestimmung der FAP-Konzentration wurde der Flächeninhalt der Area under the curve (AUC) des FAP-Peaks im Chromatogramm mittels Integralrechnung der geräteeigenen Software berechnet.

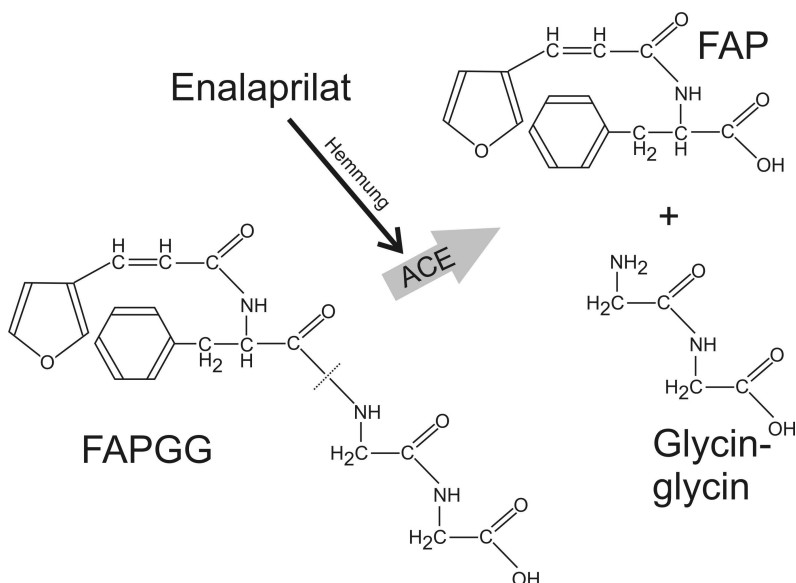


Abbildung 4: Nachweisprinzip von Enalaprilat, schematisch dargestellt

Trägt man die prozentuale Inhibition gegen die Enalaprilat-Konzentration auf, so erhält man eine typische Sättigungskurve: mit steigender Enalaprilat-Konzentration nimmt die Hemmung der FAPGG-Hydrolyse zu. Die Zunahme dieser Hemmung ist am Anfang linear und flacht dann ab, bis eine weitere Steigerung der Enalaprilat-Konzentration keinen Einfluss mehr auf die Hydrolyse hat (Plateau-Bereich der Kurve). Abbildung 5 zeigt eine repräsentative Eichkurve.

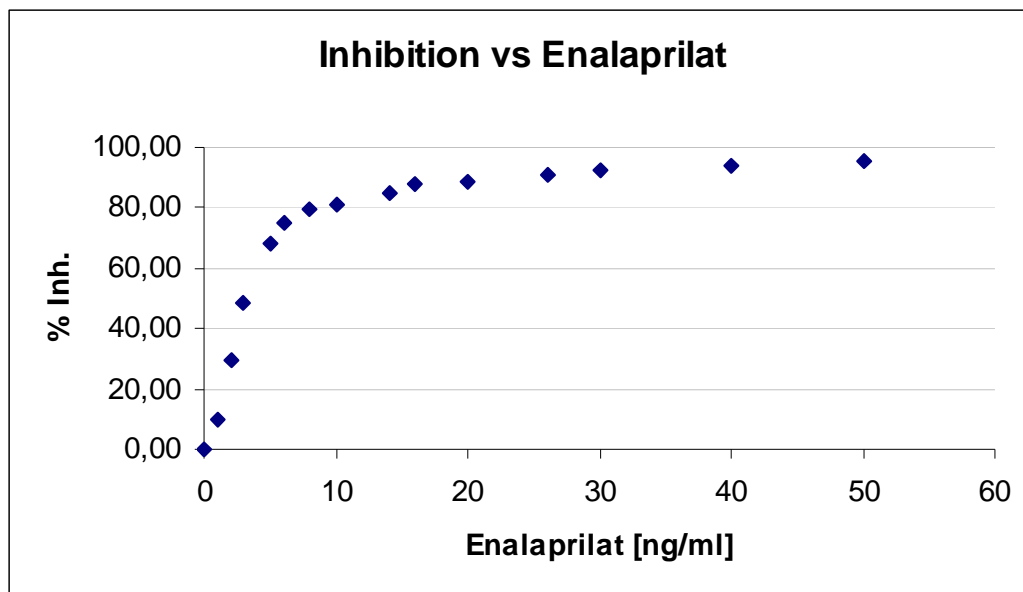


Abbildung 5: Verlauf einer Eichkurve

Um die unbekannten Enalaprilat-Konzentrationen im Plasma zu bestimmen, wurden für jede Messreihe Eichkurven hergestellt. Dazu wurde das Kontrollplasma (Plasma von gesunden und unbehandelten Tauben) mit geeigneten Mengen Enalaprilat versetzt, um einen Messbereich von 1 bis 50 ng/ml herzustellen (siehe 3.2.4.4). Die prozentuale Inhibition wurde nach der Gleichung

$$\text{Inh.}[\%] = (c_0 - c/c_0) * 100$$

berechnet, wobei c_0 die FAP-Konzentration vor der Enalaprilatzugabe und c die FAP-Konzentration nach dem Zusatz der jeweiligen Menge an ACE darstellt.

Die Anpassung der Kurve erfolgte mittels nichtlinearer Regression nach der Hill-Gleichung:

$$\text{Inh.}[\%] = (a \cdot x^{b_E}) / (c^{b_E} + x^{b_E})$$

hierbei stellt x_E die Enalaprilatkonzentration im Plasma dar, a und b sind Koeffizienten aus der Hill-Gleichung.

Die Inhibitions-Sättigungskurve eignete sich jedoch nicht, um ausgehend von der Hydrolyse-Inhibition die Enalaprilat-Konzentration zu ermitteln. Eine Linearisierung der Kurve war deshalb von Vorteil. Dazu bediente man sich folgender Umwandlung der Hill-Gleichung:

$$1/\text{Inh.}[\%] = (a \cdot x^{b_E}) / (c^{b_E} + x^{b_E}) = 1/a + c^{b_E}/a \cdot 1/x^{b_E}$$

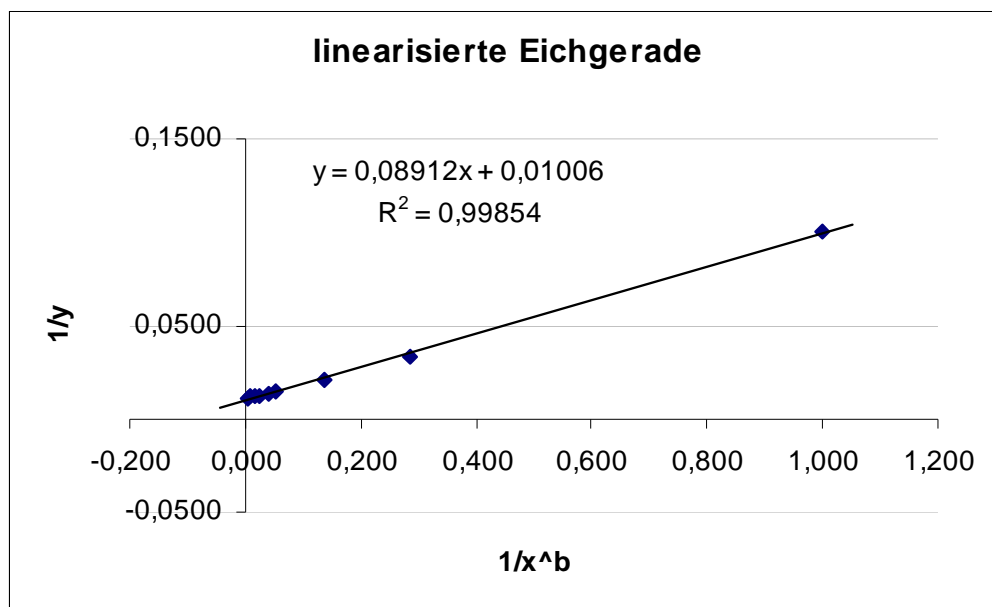


Abbildung 6: lineare Funktion der Inhibitions-Sättigungskurve (nach Abbildung 5)

Die Auftragung von $1/\text{Inh.}[\%]$ gegen $1/x_E^{b_E}$ ergab eine lineare Funktion der Gleichung $y = A \cdot x + B$ (siehe beispielsweise Abbildung 6: A entspricht hier dem Wert 0,08912, B dem Wert 0,01006). Nach der Umformung dieser Gleichung nach x ergab sich

$$1/\text{Inh.}[\%] = A \cdot 1/x_E^{b_E} + B \rightarrow 1/x_E^{b_E} = (1/\text{Inh.}[\%] - B) / A$$

Hierbei galt folglich

$$x = 1/x_E^b \text{ und } x = 1/\text{Inh.}[\%]$$

Mit Hilfe der untenstehenden Formel konnte die unbekannte Enalaprilat-Konzentration x_E berechnet werden. Die Koeffizienten A und B wurden der linearen Kurvengleichung entnommen.

$$x_E = (A / (1/x_E^b - B))^b$$

3.2.4.4 Herstellung der Eichproben

Für die Herstellung einer Eichkurve wurden Eichpunkte festgelegt. Unter Eichpunkten versteht man Plasmaproben, von denen der Enalaprilatgehalt bekannt ist. Dafür wurde Plasma von gesunden und unbehandelten Tauben verwendet. Für die Stammlösung 1 (SL1) wurden 2 mg Enalaprilat in 10 ml Methanol im Ultraschallbad aufgelöst. 10 µl der SL1 ergaben zusammen mit 990 µl Tris-HCl-Puffer die Stammlösung 2 (SL2). Die Stammlösung 3 (SL3) entstand aus 100 µl SL2 und 900 µl Tris-HCl-Puffer. Die vierte Stammlösung (SL4) entstand durch eine weitere Verdünnung von 100 µl SL3 mit 900 µl Puffer. Es wurden 14 Eichpunkte von 1 bis 50 ng Enalaprilat /ml festgelegt. Beispielsweise enthielt die Eichprobe 1 (mit 1 ng Enalaprilat /ml) 6 µl SL4 und 114 µl Plasma und die Probe 7 (mit 16 ng Enalaprilat /ml) 10 µl SL3 und 115 µl Plasma.

3.2.4.5 Probenaufarbeitung

In 1,5 ml Reaktionsgefäßen wurden 100 µl Probe (Eich- bzw. Plasmaprobe) mit 200 µl Methanol versetzt und bei 22 °C 5 Minuten bei 1400 rpm geschüttelt. Das gefällte Eiweiß wurde abzentrifugiert. Je 200 µl des Überstandes wurden in ein weiteres 1,5 ml Reaktionsgefäß überführt und bei 50 °C unter Stickstoffbegasung in einem Abdampfblock eingengt. Der Rückstand wurde in 80 µl Tris-HCl-Puffer gelöst, 20 µl 0,1 U/ml ACE zugegeben und 3 Minuten bei 37 °C unter Schütteln bei 350 rpm (Zentrifuge 5403 (Eppendorf, Hamburg)) präinkubiert. Die enzymatische Hydrolyse begann mit der Zugabe des Substrates FAPGG (100 µl, 2,5 mmol/l). Die Reaktion

wurde nach einer Inkubationszeit von 2 Stunden bei 37 °C unter Schütteln bei 350 rpm durch Zugabe von 500 µl Methanol beendet. Die Proben wurden anschließend gerüttelt, abzentrifugiert und der Überstand mittels HPLC analysiert.

3.2.4.6 Geräte und Materialien

Zur Aufbereitung und Auswertung der Proben waren folgende Geräte notwendig: HPLC-Gerätesystem Waters 717 plus (Waters, Milford, Massachusetts, USA), inklusive Autosampler, Waters 515 HPLC Pumpe, Waters 996 Photodiode Array Detector, die geräteeigene Steuerungs- und Auswerte-Software Waters Millennium 32, Empower Chromatography software (Scientific Equipment Source, Pickering Canada) und zur Berechnung der Ergebnisse das Programm Sigma Plot 7.0 (Systat Software, Erkrath). Weiterhin wurden folgende Laborgeräte verwendet: Schüttelgerät Reax 2000 (Heidolph, Kehlheim), Probenkonzentrierungseinheit mit Heizblock (Barkey, Bielefeld), Zentrifuge 5403 (Eppendorf, Hamburg), Zentrifuge 5415C (Eppendorf, Hamburg), Biofuge 28RS (Heraeus, Osterode), Ultraschallreiniger Sonorex (Bandelin, Berlin), Mikroliterpipette Eppendorf Reference (Eppendorf-Netheler-Hinz, Hamburg) und die Wasseraufbereitungsanlage MilliQ_{Plus} (Millipore, Eschborn).

3.2.4.7 Bestimmungsverfahren / Analyse

Als mobile Phase diente ein Gemisch aus 0,02 M Triethylamin-Phosphorsäure-Puffer pH 2,4 / Acetonitril (67.5:32.5 v/v). Der Eluent wurde vor dem HPLC-Einsatz durch einen Membranfilter 0,22 µm filtriert und anschließend 10 min mittels Ultraschallbad entgast. Die chromatographische Trennung erfolgte bei Raumtemperatur (23-26 °C) über eine RP 18-Säule (250 x 4 mm) mit einer Vorsäule aus gleichem Material. Die Fließgeschwindigkeit betrug 1 ml/min, das Injektionsvolumen 50 µl für Plasmaproben. Die Detektion erfolgte im ultravioletten Licht bei 305 nm.

3.2.4.8 Chemikalien

Folgende Chemikalien wurden für die Aufarbeitung der Proben verwendet: Methanol (LiChrosolv, gradient grade, Merck, Darmstadt), Acetonitril (LiChrosolv, gradient grade, Merck, Darmstadt), Ortho-Phosphorsäure (85%, Merck, Darmstadt), Triethylamin (für die Aminosäureanalyse, Fluka, Buchs), Wasser demineralisiert (gereinigt mittels Millipore-Anlage), Phosphat-Citrat-Puffer nach McIlvaine (0,2 M, pH = 4,0) und Triethylamin-Phosphorsäure-Puffer (4 ml TEA werden in 1000 ml Wasser demineralisiert, gelöst und mit H₃PO₄ auf den pH-Wert von 2,5 eingestellt). Außerdem wurden Enalaprilat, ACE und FAPGG (Sigma-Aldrich Chemie, München) eingesetzt.

3.2.4.9 Pharmakokinetische Auswertung

Die pharmakokinetische Auswertung des gemittelten Konzentrations-Zeit-Verlaufs von Enalaprilat im Plasma erfolgte auf der Grundlage der Pharmakokinetik-Software PK Functions for Microsoft Excel (J. I. Usansky, A. Desai and D. Tang-Liu, Department of Pharmacokinetics and Drug Metabolism, Allergan, Irvine/CA, USA). Die Parameter wurden wie folgt definiert:

C_{\max} (ng/ml)	maximale Plasmakonzentration von Enalaprilat (abgelesener Wert)
T_{\max} (h)	Zeitpunkt von C_{\max} (abgelesener Wert)
$t_{1/2}$ (h)	Eliminationshalbwertszeit, berechnet aus dem terminalen Abfall λ_z der halblogarithmischen Konzentrations-Zeit-Kurve nach der Gleichung $t_{1/2} = \ln 2 / \lambda_z$
λ_z (1/h)	terminale Eliminationskonstante
AUC_{0-8} (ng*h/ml)	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 8, ermittelt nach der Trapezregel

$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/ml)	Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 Stunden bis ∞ , ermittelt nach der Trapezregel
$AUMC_{0-8}$	Fläche unter der momentanen Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 bis 8 Stunden
$AUMC_{0-\infty}$	Fläche unter der momentanen Plasmakonzentrations-Zeit-Kurve vom Zeitpunkt 0 Stunden bis ∞

Aus diesen Parametern wurden folgende weitere pharmakokinetische Parameter berechnet:

V_{app} (mg/g)	Verteilungsvolumen, $V_{app} = D/c$ (Dosis/ C_{max})
$MRT_{0-\infty}$ (h)	totale mittlere Verweilzeit, $AUMC_{0-\infty}/AUC_{0-8}$
CL (ml/(g*min))	totale Clearance, $CL_{tot} = V_{app} * \ln 2 / t_{1/2}$

3.2.4.10 Validierung der Methodik

Die über den Konzentrationsbereich von 1 ng/ml bis 50 ng/ml durchgeführte Eichkurve ergab beim Vergleich von drei Referenzchromatogrammen einen Korrelationskoeffizient R^2 stets über 0,99 (siehe auch Abb. 6). Bei allen Chromatogrammen wurde eine eindeutige Basislinientrennung zwischen den Peaks erzielt, sie war identisch und reproduzierbar (siehe Beispielchromatogramm, Abb. 7). Damit zeigten sich identische Retentionszeiten bei 16 bis 18 Minuten für die FAP-Peaks. Diese Vergleiche und Berechnungen bestätigten der angewandten Methodik eine ausreichende Spezifität und Sensibilität.

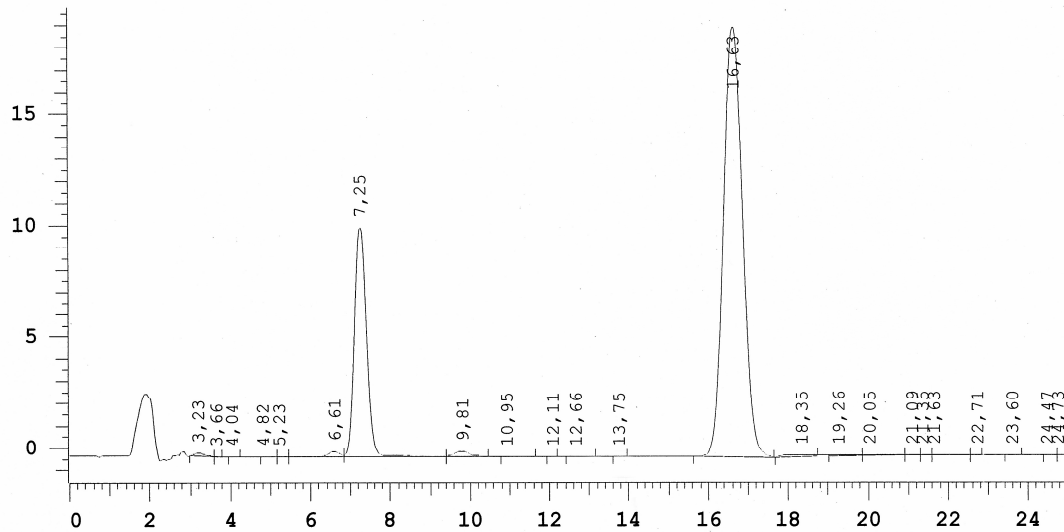


Abbildung 7: Beispielchromatogramm einer Eichprobe mit 40 ng Enalaprilat/ml. Die Retentionszeit für FAPGG lag bei 7,25 Minuten, die Retentionszeit für FAP lag bei 16,63 Minuten.

3.3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistical Package for the Social Sciences Version 11.5 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) sowie dem Programm Sigma Stat 3.5 (Systat Software, Erkrath). Die Prüfung auf Normalverteilung der Werte erfolgte mittels Shapiro-Wilks-Test. Für die deskriptive Statistik wurden Mittelwerte, Standardabweichungen sowie bei nicht normalverteilten Werten der Median sowie das 1. und 3. Quartil berechnet. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen bzw. innerhalb der Gruppen zwischen den Untersuchungstagen erfolgte mittels Varianzanalyse (ANOVA). Im Fall einer Normalverteilung der Werte wurde die Homogenität der Varianzen überprüft, bei ausreichender Homogenität wurden mit Hilfe der Holm-Sidak-Methode Gruppentests auf Signifikanzen durchgeführt, bei fehlender Homogenität wurden der Kruskal-Wallis Test nach Rängen sowie der Tukey-Test verwendet. Bei fehlender Normalverteilung kam ebenfalls die Analyse nach Kruskal-Wallis zum Einsatz. Die Signifikanzgrenze für die Analysen lag bei $p \leq 0,05$.

4 ERGEBNISSE

4.1 Untersuchung zur Verträglichkeit von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil A)

4.1.1 Akklimatisationsphase

Zu Beginn der Akklimatisationsphase (Tag -7 bis -5) konnte bei einigen Tauben in allen Gruppen apathisches Verhalten beobachtet werden. Am Tag -7 und -6 wurden bei einer Taube gelbe Harnsäure und fehlende Futteraufnahme festgestellt. Ein weiteres Tier zeigte sich an den Tagen -7 und -6 teilnahmslos und wurde durch die Ergebnisse der bakteriologischen und mykologischen Kontrolluntersuchung (hochgradig *Citrobacter* sp. und *Candida* sp. in der Kloake nachgewiesen) als auffällig eingestuft. Beide Tiere wurden aus der Studie ausgeschlossen und durch eingestellte Reservetiere ersetzt. Die Wasseraufnahme stieg während der Eingewöhnungsphase gleichmäßig in allen drei Gruppen an. Die Aufnahme von Futter stieg ebenfalls an, in Gruppe C weniger deutlich als in den Gruppen A und B. Die Unterschiede in der Futteraufnahme zwischen den Gruppen waren nicht signifikant. Die Wasser- und die Futteraufnahme sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt. Am Ende der Akklimatisationsphase wurde die Futter- und Wasseraufnahme sowie der Allgemeinzustand aller in die Studie aufgenommenen Tauben als unauffällig beurteilt. Das durchschnittliche Anfangsgewicht ist zwischen den Gruppen nicht vollständig ausgeglichen. Der Wert betrug in Gruppe A 567 g, in Gruppe B 568 g und in Gruppe C 544 g. Es bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In der Akklimatisationsphase nahmen die Tauben aller drei Gruppen im Gewicht zunächst ab und behielten danach ihr Gewicht relativ konstant bei. Die klinischen Befunde sind unter 4.1.3 im Zusammenhang mit den Befunden während der Applikationsphase erläutert.

4.1.2 Tägliche Überwachung des Gesundheitsstatus in der Applikationsphase

Die folgenden als auffällig eingestuften Befunde wurden im Rahmen der Adspektion bei den untersuchten Tauben erhoben: Apathie, Polyurie, Diarrhoe, schaumiger Kot, gelbe Harnsäure. Im gesamten Versuchsablauf wurden nur bei einzelnen Tauben und nur in geringgradiger Form Abweichungen vom unauffälligen Gesundheitszustand diagnostiziert. Am häufigsten wurde Polyurie festgestellt. Dieser Befund konnte bei allen drei Gruppen regelmäßig erhoben werden. Täglich waren zwischen null und vier Tauben jeder Gruppe dadurch auffällig. Ein Tier in Gruppe A (A8) legte im Versuchszeitraum zwei Eier ab. Bei diesem Tier wurde zuvor eine mittelgradige Polyurie und Diarrhoe festgestellt. Da es sich hierbei um ein physiologisches Geschehen handelt, wurde die Taube nicht aus dem Versuch entfernt. Alle übrigen erhobenen Befunde (Diarrhoe, Apathie, schaumiger Kot und gelbe Harnsäure) konnten weniger häufig festgestellt werden. In Gruppe A war an acht Tagen jeweils eine Taube wegen Diarrhoe auffällig (A5 an zwei Tagen, A2 an zwei Tagen, A8 an vier Tagen), in Gruppe B an fünf (B11 an drei Tagen, B13, B16) und in Gruppe C an drei Tagen (C17, C20, C22). Gelbe Harnsäure in geringgradiger Form trat in Gruppe A bei einem Tier (A3) einmalig auf, in Gruppe B wurde sie an fünf Tagen bei jeweils einem Tier festgestellt (B11 an drei Tagen, B16 an zwei Tagen). In Gruppe C zeigte kein Tier gelbe Harnsäure. Demnach war gelbe Harnsäure in der Gruppe B häufiger vertreten, jedoch nicht signifikant auffällig. Jeweils eine Taube aus Gruppe A (A6) und B (B8) zeigten einmalig apathisches Verhalten, und jeweils eine Taube aus Gruppe B (B11) und C (C20) zeigten einmalig schaumigen Kotabsatz. Diese Abweichungen sind in Tabelle 4 nach Gruppen aufgelistet. In Häufigkeit und Art der auffälligen Befunde konnte im gesamten Studienverlauf kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

Tabelle 4: Zusammenfassung der im Rahmen der Adspektion erhobenen auffälligen Befunde, nach Gruppen und Versuchstag sortiert (a – Apathie, b - Polyurie, c – Diarrhoe, d – schaumiger Kot, e – gelbe Harnsäure, f – insgesamt auffällige Tiere, Tag 1 = erster Tag der Applikation)

Tag	Gruppe A (5 mg Enalapril / kg KM)						Gruppe B (10 mg Enalapril / kg KM)						Gruppe C (0 mg Enalapril / kg KM)					
	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d	e	f	a	b	c	d	e	f
0						0						0						0
1		1				1		3				3				1		1
2		2	1			3		2	1			3		2				2
3		2				2		2				2		1				1
4		3				3		2			1	3		2				2
5		2	1			3		1	2			3						0
6		1	1			2		3	1			4			1			1
7		2	1			3	1	2	1	1		5		1				1
8		3			1	4		3		1		4		3				3
9		3				3		2	1		1	4		4				4
10		2	1			3		2			1	3		4				4
11		3				3		3			1	4		3				3
12		3	1			3		3			1	4		3	1			4
13		3	1			3		4				4		3	1			4
14		4	1			4		3				3		3				3
15	1	4	1			5		3				3		3				3
16		4				4		2				2		3	1			4
17		3				3		2				2		4				4
18		3	1			3		4				4		3				3
19		4	1			4		4				4		4				4
20		3	1			3		3	1			3		4				4
21		3				3		3				3		3				3

4.1.3 Klinische Untersuchung

Die klinischen Untersuchungen wurden am Einstallungstag sowie an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 durchgeführt. In den Untersuchungspunkten Ernährungszustand, Haut, Augen, Ohren, Kropf, Abdomen, Kloake und Ständer konnten an keinem der Untersuchungszeitpunkte bei einem Tier auffällige Befunde erhoben werden. Bei fünf Tauben (A6, B9, B15, B16, C22) wurde am Tag der Einstallung ein geringgradiger Federlingsbefall festgestellt. Eine Taube wies eine kleine Zubildung am rechten oberen Augenlid auf (C21) und bei einer anderen Taube (C17) wurde eine federlose Stelle im Halsbereich festgestellt. Bei zwei Tauben (B15, B16) wurde bei der Einstellungsuntersuchung eine vermehrte Schleimbildung im Rachen festgestellt. In der anschließend durchgeführten Kropfspülung wurde ein geringgradiger Trichomonadenbefall diagnostiziert. Alle Tauben wurden daraufhin vor Studienbeginn behandelt (siehe 3.1.2). Die klinischen Untersuchungen an den Tagen 0, 7, 14 und 21 zeigten keine Auffälligkeiten.

4.1.4 Futter- und Wasseraufnahme

Für jede Taube wurde die täglich aufgenommene Trinkwassermenge und die aufgenommene Futtermenge ermittelt. Da die Tauben unterschiedlich viel Futter verworfen haben, kann zwar die durchschnittliche Futteraufnahme recht exakt bestimmt werden, nicht aber die genaue Futtermenge des Einzeltieres. Angaben zu Maximal- und Minimalwerten fehlen deshalb, der Tagesdurchschnittsverbrauch ist im Anhang in Tabelle A.1 wiedergegeben. Referenzwerte für die Futteraufnahme gibt VOGEL (1984) an, die Nahrungsmenge von Tauben beträgt etwa ein Zehntel (ein Fünftel bis ein Zwanzigstel) ihrer Lebendmasse. Die Werte waren innerhalb der Gruppen normalverteilt. Die durchschnittliche, die maximale sowie die minimale aufgenommene Futtermenge für die jeweilige Versuchswoche sind in Tabelle 5 dargestellt. Zwischen den Gruppen ergab sich während des Versuchsablaufes keine signifikanten Unterschiede. Innerhalb einer Gruppe konnte in Gruppe A und C im Verlauf des

Versuches zwischen keinem der Versuchstage ein signifikanter Unterschied festgestellt werden. In Gruppe B wurde ein signifikanter Unterschied zwischen den Tagen 2 und 20 gefunden ($p \leq 0,001$).

Tabelle 5: Übersicht über die durchschnittliche, maximale und minimale Futteraufnahme pro Gruppe, eingeteilt in die Versuchswochen (Futter in Gramm, MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung, MAX = Maximalwert, MIN = Minimalwert)

Gruppe		Versuchswoche			
		Akklimatisation (Tag -6 – 0)	1 (Tag 1 – 7)	2 (Tag 8 – 14)	3 (Tag 15 – 21)
A	MW \pm SD	28,9 \pm 18,4	27,8 \pm 14,2	30,1 \pm 11,6	31,3 \pm 12,4
B	MW \pm SD	30,4 \pm 18,3	31,1 \pm 15,8	27,5 \pm 14,5	26,4 \pm 13,0
C	MW \pm SD	21,1 \pm 18,6	20,0 \pm 13,3	23,8 \pm 11,8	24,6 \pm 9,8

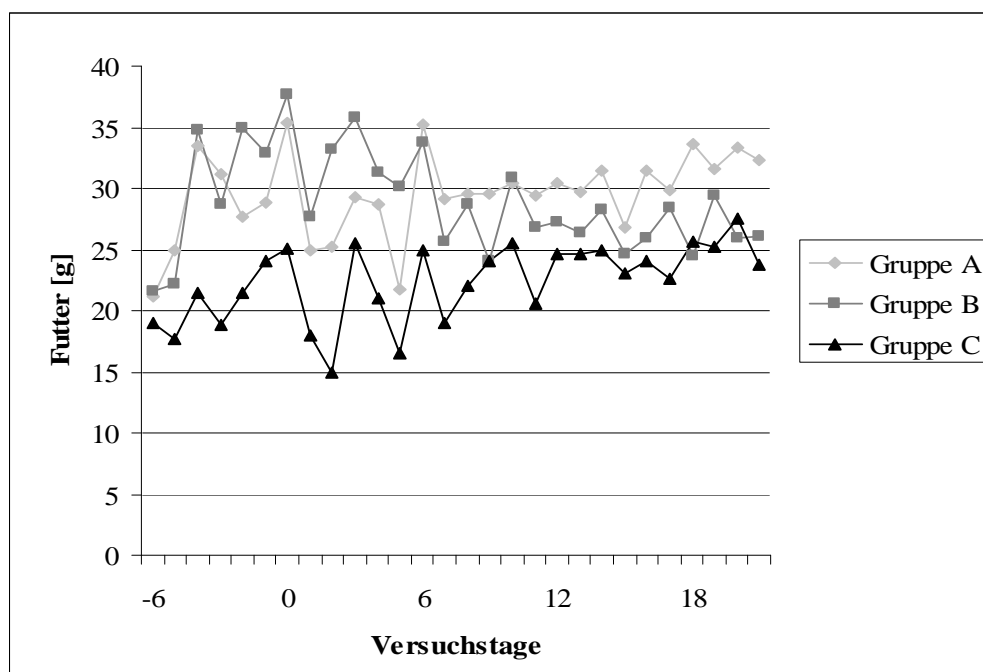


Abbildung 8: Mittelwerte des Futterverbrauchs der Gruppen A, B und C

Der Trinkwasserbedarf von Tauben wird abhängig von der Körpermasse, der Futterart, der Lufttemperatur und der Körperleistungen mit 30 bis 60 ml täglich angegeben (VOGEL 1984). Es lag innerhalb der Gruppen keine Normalverteilung der Werte vor. Die durchschnittliche Wasseraufnahme pro Gruppe und Tag ist in den Abbildung 8 (Median) wiedergegeben. Anhand dieser Abbildung und der Tabelle 6 lässt sich die Entwicklung der Trinkwasseraufnahme für jede Gruppe verfolgen. Im arithmetischen Mittel (von Tag -6 bis 21) trank jedes Tier pro Tag in Gruppe A 34,4 ml, in Gruppe B 23,5 ml und in Gruppe C 24,6 ml. Vergleicht man die wöchentliche durchschnittliche Trinkwassermenge in Tabelle 6, stellt sich ein leichter Anstieg dar. An den Tagen 0 (C:B, $p \leq 0,005$), 2 (A:B, A:C, $p \leq 0,001$), 3 (A:C, B:C, $p \leq 0,019$), 4 (B:C, $p \leq 0,033$), 5 (A:B, $p \leq 0,037$), 7 (A:C, $p \leq 0,029$), 8 (A:B, A:C, $p \leq 0,005$), 9 (A:B, A:C, $p \leq 0,046$) und 10 (A:B, $p \leq 0,030$) ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Innerhalb der Gruppe A ergab sich für den Versuchszeitraum (Tag 1 bis 21) kein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,386$). Das gleiche gilt für die Gruppe B ($p \leq 0,528$). In der Gruppe C ergab sich zwischen den Tagen 2 und 9 ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,043$).

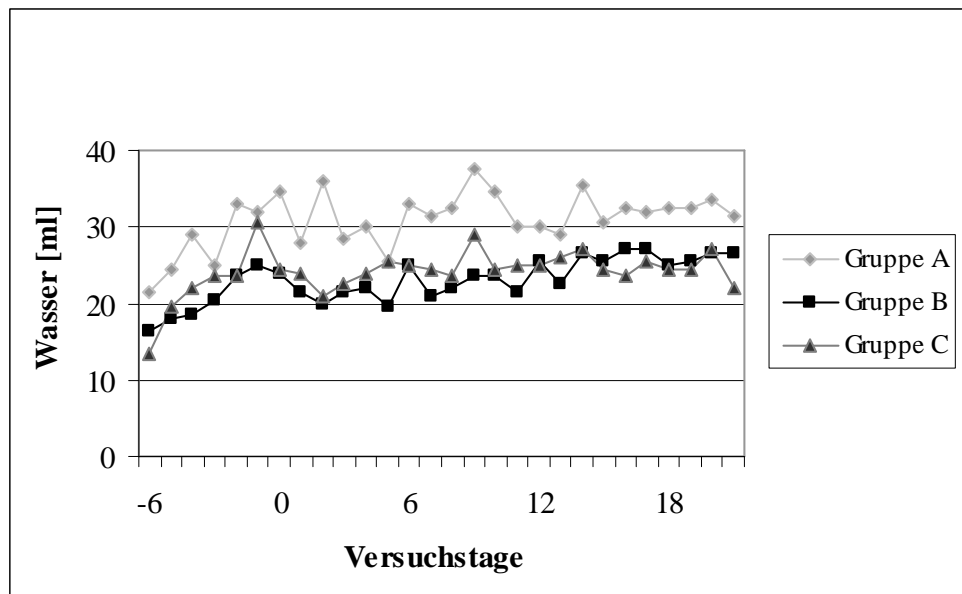


Abbildung 9: Medianwerte des Wasserverbrauchs der Gruppen A, B und C

Tabelle 6: Übersicht über die Trinkwasseraufnahme; Medianwert, Werte des 1. und 3. Quartils, maximale und minimale Wasseraufnahme pro Gruppe, eingeteilt in Versuchswochen (Trinkwassermenge in ml, MAX = Maximalwert, MIN = Minimalwert)

Gruppe		Versuchswoche			
		Akklimatisation (Tag -6 – 0)	1 (Tag 1 – 7)	2 (Tag 8 – 14)	3 (Tag 15 – 21)
A	Median	26,5	29	32,5	31,5
	1. Quartil	22,75	23,75	24	22,75
	3. Quartil	34,25	36,5	40,25	38,25
	MAX	46	52	182	179
	MIN	9	10	19	17
B	Median	22	22	23	26
	1. Quartil	17,75	19	20,75	20,75
	3. Quartil	25	25,25	27,25	28,25
	MAX	37	38	34	34
	MIN	10	14	16	15
C	Median	23	24	25,5	25
	1. Quartil	19	21	23	22
	3. Quartil	30	26	28,25	28
	MAX	39	31	34	34
	MIN	6	15	15	19

4.1.5 Körpermasse

Die Gewichtskontrolle fand als Bestandteil der klinischen Untersuchung an den Tagen -6, 0, 7, 14 und 21 statt. Referenzwerte zur Körpermasse gibt es nicht, da die Taubenrassen in Größe und Masse stark variieren (zwischen 250g und 1200g). Orientierungswerte für die normale Brieftaube liegen zwischen 400 bis 600g (VOGEL 1984). Die Werte waren innerhalb der Gruppen normalverteilt. Während der Applikationsphase behielten die Tiere aller drei Gruppen relativ konstant ihr Gewicht bei, es gab keine signifikanten Veränderungen. Die durchschnittliche Körpermasse der Gruppe A lag am Versuchstag 7 bei 532 g, am Tag 14 bei 532 g und am Tag 21 bei 537 g. Der Durchschnitt der Körpermasse von Gruppe B lag am Tag 7 von 510 g, am Tag 14 bei 508 g und am Tag 21 bei 509 g. In Gruppe C lag der Durchschnitt von Tag 7 bei 486 g, von Tag 14 bei 489 g und von Tag 21 bei 495g. Für die Versuchszeit konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb einer Gruppe zwischen den Tagen ermittelt werden (Abbildung 10).

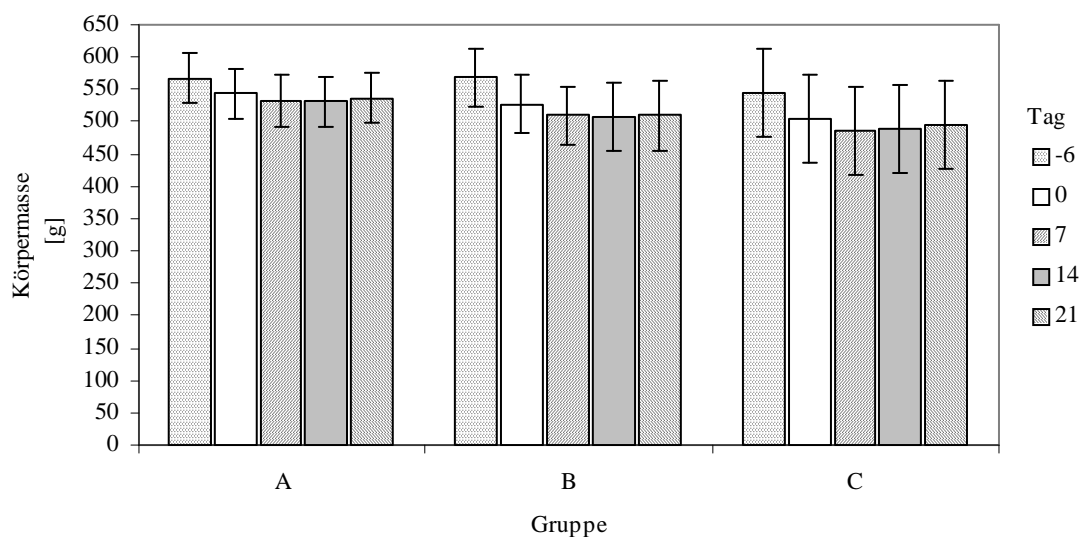


Abbildung 10: Darstellung der durchschnittlichen Körpermasseentwicklung der Gruppen A, B und C an den Tagen -6, 0, 7, 14 und 21 (Säule: Mittelwert, Balken: Standardabweichung)

4.1.6 Klinisch-chemische Blutuntersuchung

4.1.6.1 Chlorid

Die veröffentlichten Referenzwerte für die Chloridionenkonzentration bei Tauben liegen bei 101 bis 113 mmol/l (CARPENTER 2005). Es lag eine Normalverteilung der Werte vor. Der Mittelwerte für die einzelnen Gruppen sind in Tabelle 7 wiedergegeben. Es ergab sich an keinem der Untersuchungstage ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Innerhalb der Gruppen lag ein signifikanter Unterschied in Gruppe A zwischen Tag 7 und Tag 21 ($p \leq 0,027$) vor.

4.1.6.2 Natrium

Der Normalbereich für Natrium im Taubenblut ist mit 141 bis 149 mmol/l (SCOPE 2007 b) angegeben. Die Natriumwerte der Studie waren normalverteilt und sind in Tabelle 7 dargestellt. Bei den Tauben in dieser Studie wurden gelegentlich geringgradig erhöhte Werte festgestellt, wobei der höchste gemessene Wert bei 158 mmol/l lag. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Innerhalb der Gruppe C lag ein signifikanter Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 7, sowie zwischen Tag 7 und Tag 21 vor ($p \leq 0,005$).

4.1.6.3 Kalium

Der Referenzbereich für Kalium bei Tauben liegt zwischen 3,9 und 4,7 mmol/l (CARPENTER 2005). Es lag eine Normalverteilung der Werte vor. Die Mittelwerte der Gruppe A für die Versuchstage 0, 7, 14 und 21 nahmen folgende Entwicklung: 4,7 mmol/l, 1,3 mmol/l, 1,8 mmol/l und 4,1 mmol/l. Die Werte der Gruppe B für dieselben Versuchstage verhielten sich ähnlich: 4,7 mmol/l, 1,4 mmol/l, 1,9 mmol/l und 3,2 mmol/l. Auch die Werte der Gruppe C nahmen diesen Verlauf: 4,1 mmol/l, 1,4 mmol/l, 1,9 mmol/l und 3,5 mmol/l. Alle Mittel-, Minimal- und Maximalwerte sind in Tabelle 7 festgehalten. In Gruppe A konnten folgende signifikante Unterschiede festgestellt

werden: Tag 0 zu Tag 7 ($p \leq 0,009$), Tag 0 zu Tag 14 ($p \leq 0,01$), Tag 7 zu Tag 21 ($p \leq 0,013$) sowie Tag 14 zu Tag 21 ($p \leq 0,017$). In Gruppe B wurden signifikante Unterschiede zwischen den Tagen 0 und 7 ($p \leq 0,012$), 0 und 14 ($p \leq 0,021$) sowie 14 und 21 ($p \leq 0,024$) festgestellt. In Gruppe C gab es signifikante Unterschiede zwischen Tag 0 und Tag 14 ($p \leq 0,01$), Tag 0 und Tag 7 ($p \leq 0,009$), Tag 0 und Tag 21 ($p \leq 0,025$), Tag 7 und Tag 21 ($p \leq 0,013$), Tag 14 und Tag 21 ($p \leq 0,017$) sowie zwischen Tag 7 und Tag 14 ($p \leq 0,05$). Zwischen den Gruppen ergab sich an keinem Untersuchungstag ein signifikanter Unterschied.

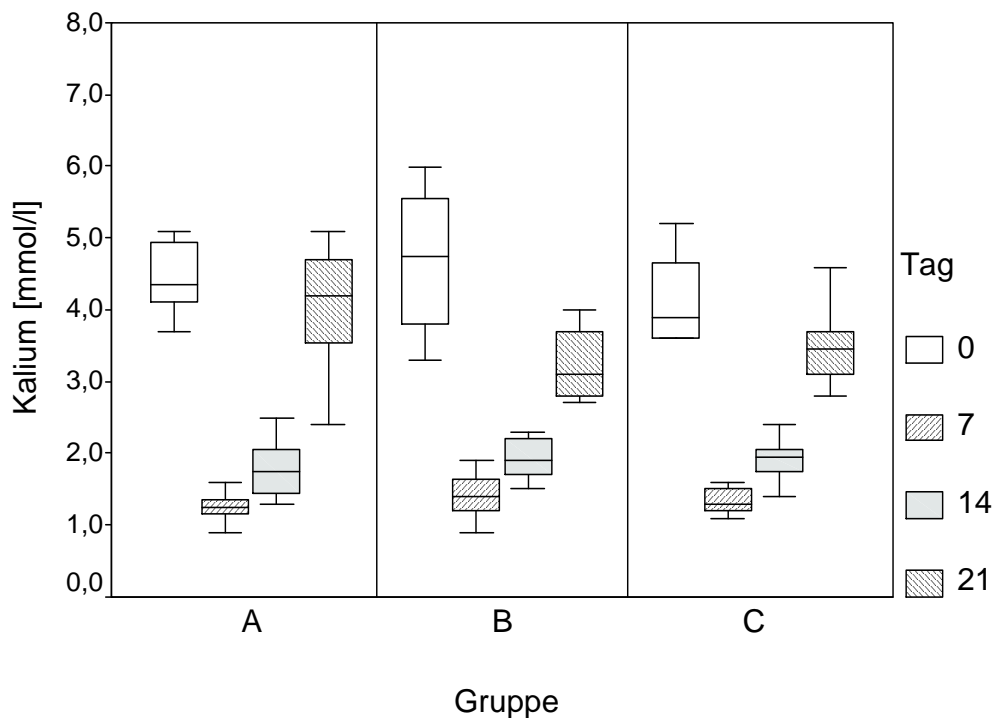


Abbildung 11: Darstellung der durchschnittlichen Kaliumkonzentrationen für die Gruppen A, B und C in Boxplots, gemessen an den Tagen 0, 7, 14 und 21

Tabelle 7: Übersicht über die Parameter Chlorid, Natrium und Kalium, aufgeteilt nach Gruppen und Untersuchungstagen (MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung, MAX = Maximalwert, MIN = Minimalwert)

Tag		Chlorid [mmol/l]			Natrium [mmol/l]			Kalium [mmol/l]		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	MW	110,4	112,9	112,0	149	149	151	4,7	4,7	4,1
	\pm SD	$\pm 1,7$	$\pm 3,2$	$\pm 2,3$	± 2	± 4	± 3	$\pm 1,0$	$\pm 0,6$	$\pm 0,6$
	MAX	112,7	116,2	116,4	151	154	155	6,9	6,0	5,2
	MIN	107,6	107,4	109,2	145	142	148	3,7	3,3	3,6
7	MW	112,2	114,2	113,4	151	152	154	1,3	1,4	1,4
	\pm SD	$\pm 2,1$	$\pm 3,3$	$\pm 2,3$	± 3	± 3	± 2	$\pm 0,2$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$
	MAX	116,2	118,4	116,9	156	154	158	1,6	1,9	2,0
	MIN	109,5	108,9	110,2	147	146	152	0,9	0,9	1,1
14	MW	111,3	112,8	111,8	150	151	152	1,8	1,9	1,9
	\pm SD	$\pm 2,6$	$\pm 3,1$	$\pm 2,4$	± 4	± 2	± 3	$\pm 0,4$	$\pm 0,3$	$\pm 0,3$
	MAX	114,1	119,4	115,3	154	153	158	2,5	2,3	2,4
	MIN	105,6	109,3	109,0	142	147	149	1,3	1,5	1,4
21	MW	108,9	110,5	110,6	147	150	150	4,1	3,2	3,5
	\pm SD	$\pm 1,9$	$\pm 2,5$	$\pm 3,3$	± 5	± 2	± 1	$\pm 0,9$	$\pm 0,5$	$\pm 0,6$
	MAX	112,6	115,6	116,2	154	153	151	5,1	4,0	4,6
	MIN	106,2	107,5	105,3	139	147	147	2,4	2,7	2,8

4.1.6.4 Phosphat

Die physiologische Spanne der Phosphatwerte im Blut liegt nach LUMELJ (1994) bei 0,57 bis 1,33 mmol/l. Die Werte waren normalverteilt. Die Mittel-, Minimal- und Maximalwerte für die Gruppen sind in Tabelle 8 aufgelistet. Am Tag 0 lagen die Mittelwerte zwischen 0,74 und 0,78 mmol/l. An den anderen Blutentnahmetagen schwankten sie zwischen 0,91 und 1,14 mmol/l. Zwischen den Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede abgeleitet werden. Innerhalb der Gruppe B gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Tag 0 und Tag 14 ($p \leq 0,002$), sowie einen zwischen Tag 0 und Tag 21 ($p \leq 0,003$). Innerhalb der Gruppen A und C gab es zwischen den Tagen keine signifikanten Unterschiede.

4.1.6.5 Harnsäure

Nach FUDGE (2000) liegt der Referenzbereich für Harnsäure im Taubenblut zwischen 147 und 710 $\mu\text{mol/l}$. Es lag eine Normalverteilung der Werte vor. Bis auf drei leicht erhöhte Werte befanden sich alle einzelnen Blutwerte innerhalb dieser Grenzen. Zwischen den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieses Parameters gefunden. Auch innerhalb einer Gruppe konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Tabelle 8: Übersicht über die Parameter Phosphat und Harnsäure, aufgeteilt nach Gruppen und Untersuchungstagen (MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung, MAX = Maximalwert, MIN = Minimalwert)

Tag		Phosphat [mmol/l]			Harnsäure [μ mol/l]		
		A	B	C	A	B	C
0	MW	0,78	0,77	0,74	554	424	566
	\pm SD	$\pm 0,19$	$\pm 0,11$	$\pm 0,21$	± 118	± 140	± 133
	MAX	1,04	0,97	1,03	766	612	793
	MIN	0,48	0,61	0,43	424	202	282
7	MW	1,04	0,91	1,08	419	313	440
	\pm SD	$\pm 0,3$	$\pm 0,16$	$\pm 0,19$	± 106	± 109	± 173
	MAX	1,67	1,18	1,49	566	543	675
	MIN	0,77	0,74	0,90	235	214	154
14	MW	0,93	1,06	1,14	471	513	446
	\pm SD	$\pm 0,19$	$\pm 0,16$	$\pm 0,26$	± 68	± 178	± 153
	MAX	1,20	1,20	1,55	604	739	613
	MIN	0,73	0,81	0,70	400	202	183
21	MW	1,03	1,07	1,1	496	493	449
	\pm SD	$\pm 0,2$	$\pm 0,25$	$\pm 0,42$	± 110	± 126	± 83
	MAX	1,24	1,44	2,01	661	736	594
	MIN	0,70	0,74	0,77	298	301	320

4.1.6.6 Kalzium

Der Normalbereich der Kalziumkonzentration im Blut von Tauben wird bei LUMELJ (1994) mit 7,6 bis 10,4 mg/dl, also mit 1,9 bis 2,6 mmol/l angegeben. Die Werte waren innerhalb der Gruppen nicht normalverteilt. Die Werte sind in der Tabelle 11 zusammengefasst. Alle gemessenen Werte befanden sich innerhalb des Referenzbereiches. Es konnten weder zwischen den Gruppen, noch innerhalb der Gruppen zwischen den Tagen signifikante Unterschiede nachgewiesen werden.

4.1.6.7 Kreatininkinase (CK)

Der Normalbereich für die Kreatininkinase im Taubenblut befindet sich zwischen 110 und 480 U/l (LUMELJ und WOLFSWINKEL 1987). Eine Normalverteilung der Werte lag nicht vor. Einzelne Werte in der Gruppe B befanden sich oberhalb des angegebenen Referenzintervalls (Maximalwert 707 U/l, siehe Tabelle 9). Es waren aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowie innerhalb der Gruppen nachweisbar.

4.1.6.8 Laktatdehydrogenase (LDH)

Der Referenzbereich wird zwischen 30 und 205 U/l (LUMELJ 1994) angegeben. Die Ergebnisse waren innerhalb der Gruppen nicht normalverteilt. Der Maximalwert der Gruppe C am Versuchstag 7 lag bei 538 U/l. Zwischen den Tagen und den Gruppen wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Innerhalb der Gruppe C konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Tagen 0 und 14 ($p \leq 0,003$), sowie zwischen den Tagen 7 und 14 ($p \leq 0,003$) gefunden werden.

Tabelle 9: Übersicht über die Ergebnisse der Kreatinkinase (CK) und der Laktatdehydrogenase (LDH); Medianwert, Werte des 1. und 3. Quartils, maximaler (MAX) und minimaler (MIN) Wert pro Gruppe, eingeteilt in Untersuchungsstage

Tag		CK [U/l]			LDH [U/l]		
		A	B	C	A	B	C
0	Median	187,5	249,2	220,3	139,5	157,0	129,5
	1. Quartil	167,1	204,6	181,8	127,8	111,3	113,3
	3. Quartil	252,0	271,6	269,3	167,8	174,8	196,8
	MAX	306	587	369	224	264	363
	MIN	148	115	163	46	41	70
7	Median	192,6	212,1	282,3	61,5	88,5	155,0
	1. Quartil	155,1	193,1	200,4	31,0	63,3	89,8
	3. Quartil	215,3	272,4	309,3	96,0	156,5	251,3
	MAX	226	707	497	222	197	538
	MIN	146	103	140	0	15	51
14	Median	236,3	225,2	202,3	77,5	57,5	50,0
	1. Quartil	165,8	204,8	186,7	49,8	38,5	43,3
	3. Quartil	276,7	293,8	252,0	103,3	79,0	58,5
	MAX	492	685	314	218	178	78
	MIN	94	110	127	40	30	24
21	Median	218,3	211,9	232,3	125,0	110,0	83,0
	1. Quartil	178,0	192,9	203,0	75,0	62,5	74,8
	3. Quartil	295,8	271,4	254,2	166,0	182,8	129,3
	MAX	343	634	360	248	284	391
	MIN	69	127	161	64	54	47

4.1.6.9 Aspartat-Aminotransferase (AST)

Die Referenzwerte liegen zwischen 111 und 372 U/l (FUDGE 2000). Die Werte waren normalverteilt. Die Mittelwerte orientierten sich an der unteren Grenze des Normalbereiches. Die Ergebnisse der Gruppe C wichen nur gering vom Mittelwert ab, während die Werte der Gruppen A und B größeren Schwankungen unterlagen. Sie sind in Abbildung 12 und Tabelle 10 dargestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, weder zwischen den Tagen innerhalb einer Gruppe noch zwischen den Gruppen.

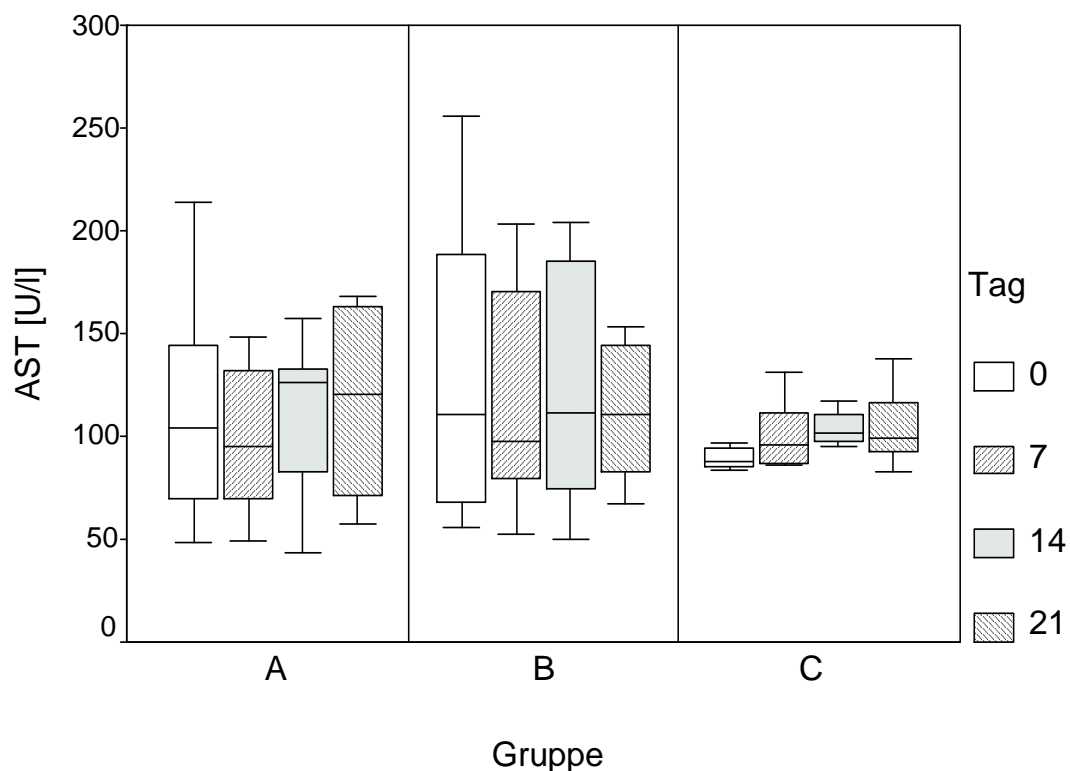


Abbildung 12: Darstellung der durchschnittlichen Aspartat-Aminotransferase-Konzentrationen im Taubenblut für die Gruppen A, B und C in Boxplots, gemessen an den Tagen 0, 7, 14 und 21

4.1.6.10 Totalprotein

Der Referenzbereich für das Gesamteiweiß liegt zwischen 21 und 35 g/l (LUMELJ 1994). Die Werte waren normalverteilt. Alle untersuchten Blutproben lagen innerhalb dieser Grenzen. Die Mittelwerte lagen bei allen Gruppen an allen Untersuchungstagen zwischen 28,7 und 31,8 g/l und sind in Tabelle 10 wiedergegeben. Zwischen den Gruppen waren ebenso wie innerhalb der Gruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich dieses Parameters vorhanden.

4.1.6.11 Albumin und Globulin

Für Albumin wird ein Referenzwert von 15 bis 21 g/l und für Globulin 6 bis 12 g/l (CARPENTER 2005) angegeben. Die Werte waren normalverteilt, Mittel-, Minimal- und Maximalwerte sind in Tabelle 10 aufgelistet. Die Albuminwerte schwankten während des gesamten Versuchsverlaufes bei allen Tauben zwischen 15 und 25 g/l, lagen demnach im Bereich der publizierten Referenzwerte. Der Globulinwert wurde errechnet, indem der Albuminwert vom Totalproteinwert subtrahiert wurde. Auch die Globulinwerte wichen mit 7 bis 17 g/l nur geringfügig von dem Referenzbereich ab. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb einer Gruppe zwischen den Tagen festgestellt werden.

Tabelle 10: Übersicht über die Parameter Protein, Albumin und Aspartat-Aminotransferase (AST), aufgeteilt nach Gruppen und Untersuchungstagen (MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung, MAX = Maximalwert, MIN = Minimalwert)

Tag		Totalprotein [g/l]			Albumin [g/l]			AST [U/l]		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	MW	30,7	29,7	31,4	19,4	18,8	19,9	112	157	88
	\pm SD	$\pm 1,8$	$\pm 2,4$	$\pm 1,6$	$\pm 2,2$	$\pm 1,7$	$\pm 1,0$	± 55	± 141	± 19
	MAX	33,5	33,5	33,1	24,4	21,6	21,3	214	468	118
	MIN	27,3	26,9	29,2	17,2	16,6	18,7	49	55	49
7	MW	30,5	28,7	30,0	18,6	18,6	19,8	99	144	101
	\pm SD	$\pm 2,1$	$\pm 2,4$	$\pm 2,9$	$\pm 2,3$	$\pm 2,4$	$\pm 1,2$	± 37	± 116	± 16
	MAX	33,0	32,2	34,6	22,8	23,3	21,0	148	407	131
	MIN	26,3	25,2	26,8	15,4	15,6	17,7	49	52	86
14	MW	30,7	29,7	29,8	19,1	18,7	19,7	110	125	104
	\pm SD	$\pm 3,0$	$\pm 3,4$	$\pm 2,4$	$\pm 2,6$	$\pm 3,0$	$\pm 1,5$	± 37	± 60	± 8
	MAX	35,4	34,5	34,1	23,3	24,6	21,6	158	204	117
	MIN	26,8	24,4	27,5	14,9	14,5	16,9	44	50	95
21	MW	31,8	30,7	29,5	20,4	19,4	19,8	117	125	105
	\pm SD	± 3	$\pm 3,9$	$\pm 2,5$	$\pm 2,9$	$\pm 2,6$	$\pm 1,5$	± 48	± 60	± 18
	MAX	35,2	35,9	32,1	25,0	23,9	21,1	168	254	67
	MIN	26,4	23,1	25,6	15,3	15,0	16,8	57	138	83

4.1.7 Hämatologische Untersuchung

4.1.7.1 Hämatokrit

Das Referenzintervall für den Hämatokrit wird mit 39 bis 59% angegeben (SCOPE 2007 b). Die Ergebnisse waren nicht normalverteilt. Die Werte sind in Tabelle 11 aufgelistet. Die Medianwerte aller Gruppen an allen Untersuchungstagen lagen innerhalb dieser Grenzen. Zwischen den Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Innerhalb der Gruppe A gab es Signifikanzen zwischen Tag 0 und Tag 14 ($p \leq 0,009$) sowie zwischen Tag 14 und Tag 21 ($p \leq 0,01$).

Tabelle 11: Übersicht über die Ergebnisse von Kalzium, Hämatokrit und der Konzentration an heterophilen Granulozyten; Medianwert, Werte des 1. und 3. Quartils, Maximal- (MAX) und Minimalwert (MIN) nach Gruppen und Untersuchungstagen

Tag		Kalzium [mmol/l]			Hämatokrit [%]			Heterophile [%]		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	Median	2,28	2,30	2,28	54	54	54	19,5	16,0	23,0
	1.Quartil	2,24	2,25	2,24	52	49	51	17,25	15,75	19,5
	3.Quartil	2,40	2,32	2,33	57	55	56	23,5	17,25	29,25
	MAX	2,92	2,67	2,34	59	59	60	29	21	33
	MIN	2,12	2,34	2,21	47	45	45	7	14	8
7	Median	2,23	2,20	2,24	55	50	48	14,5	19,5	22,5
	1.Quartil	2,15	2,16	2,19	50	48	44	12,5	15,5	17,75
	3.Quartil	2,31	2,28	2,29	55	53	55	19,75	23,0	24,0
	MAX	4,99	2,40	2,42	58	59	58	31	26	31
	MIN	2,08	2,13	2,09	48	46	35	4	10	10

Tabelle 11, Fortsetzung

Tag		Kalzium [mmol/l]			Hämatokrit [%]			Heterophile [%]		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
14	Median	2,20	2,20	2,24	49	54	51	16,0	18,0	21,5
	1.Quartil	2,14	2,14	2,19	47	47	49	12,25	16,75	17,0
	3.Quartil	2,35	2,30	2,26	50	55	54	22,0	21,25	24,5
	MAX	2,44	3,25	2,37	51	59	58	39	76	27
	MIN	2,08	2,13	2,12	43	35	46	7	11	9
21	Median	2,35	2,32	2,35	58	55	54	19,5	20,5	17,0
	1.Quartil	2,28	2,26	2,25	56	51	52	17,75	16,25	13,0
	3.Quartil	2,45	2,34	2,36	58	58	55	24,25	26,75	22,0
	MAX	2,8	3,83	2,31	66	64	60	48	74	32
	MIN	2,24	2,16	2,19	50	49	45	16	11	12

4.1.7.2 Leukozytenzahl

Es gibt verschiedene Angaben zu den Referenzwerten von Leukozyten bei Tauben. In einer neueren Studie (KRAUTWALD-JUNGHANNS et al. 2006) sind Werte zwischen $11,6 \times 10^9/l$ ($5,5$ bis $24,5 \times 10^9/l$; Mittelwert, Minimal –und Maximalwert) und $13,8 \times 10^9/l$ ($5,6$ bis $21,2 \times 10^9/l$) publiziert. Die Ergebnisse waren normalverteilt. Die Werte sind in Tabelle 12 aufgelistet. Die Mittelwerte lagen an den Untersuchungstagen zwischen $11,3$ und $14 \times 10^9/l$. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen und innerhalb einer Gruppe zwischen den Tagen festgestellt werden.

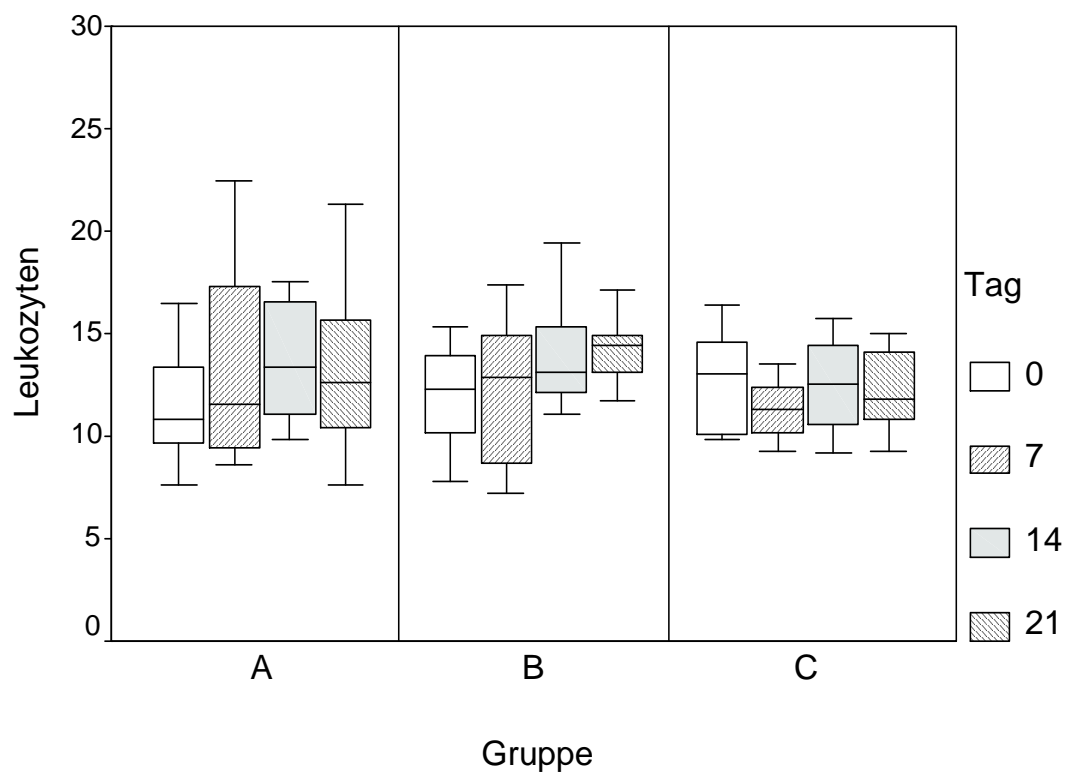


Abbildung 13: Darstellung der durchschnittlichen Leukozytenzahl in $10^9/l$ im Taubenblut für die Gruppen A, B und C in Boxplots, gemessen an den Tagen 0, 7, 14 und 21

4.1.7.3 Heterophile Granulozyten

Heterophile Granulozyten sind im Blut von Tauben mit 15 bis 50% vertreten (JOHNSON-DELANY u. HARRISON 1996). Eine Normalverteilung der Werte war nicht gegeben. Medianwert, 1. und 3. Quartil sowie Minimal- und Maximalwert sind in Tabelle 11 aufgelistet. Zwischen den Tagen und Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede. Innerhalb einer Gruppe waren ebenfalls keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

4.1.7.4 Lymphozyten

Der Normalbereich für Lymphozyten wird mit 25 bis 70% (JOHNSON-DELANY u. HARRISON 1996) angegeben. Die Werte waren normalverteilt. Die Mittelwerte der

Gruppen lagen in diesem Intervall und sind in Tabelle 12 dargestellt. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen sowie innerhalb einer Gruppe zwischen den Tagen waren nicht vorhanden.

4.1.7.5 Monozyten

Der Normalbereich der Monozytenkonzentration im Taubenblut liegt nach der Studie von KRAUTWALD-JUNGHANNS et al. 2006 bei 2% (0 bis 14%). Es war eine Normalverteilung der Werte gegeben. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt. Innerhalb der Gruppen lag kein signifikanter Unterschied vor. Zwischen den Gruppen A und B konnte am Tag 21 ein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p \leq 0,028$).

4.1.7.6 Eosinophile und basophile Granulozyten

Die Referenzwerte für eosinophile Granulozyten liegen bei 0 bis 1,5%, die für basophile Granulozyten bei 0 bis 1% (SCOPE 2007 b). Die Werte waren nicht normalverteilt. Bei den eosinophilen Granulozyten traten vereinzelt Werte bis 4% auf, bei den basophilen Granulozyten wurde der Wert 1% nicht überschritten. Es waren keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen sowie innerhalb einer Gruppe feststellbar.

Tabelle 12: Übersicht über die Parameter Leukozyten, Lymphozyten und Monozyten, aufgeteilt nach Gruppen und Untersuchungstagen (MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung, MAX = Maximalwert, MIN = Minimalwert)

Tag		Leukozyten [$10^9/l$]			Lymphozyten [%]			Monozyten [%]		
		A	B	C	A	B	C	A	B	C
0	MW	11,5	12,0	12,7	76	81	74	4	2	3
	\pm SD	$\pm 2,9$	$\pm 2,5$	$\pm 2,6$	$\pm 8,3$	$\pm 2,6$	$\pm 8,3$	$\pm 2,0$	$\pm 1,6$	$\pm 2,0$
	MAX	16,5	15,3	16,4	90	84	89	7	5	6
	MIN	7,6	7,8	9,8	61	77	64	1	1	0
7	MW	13,5	12,2	11,3	81	77	76	3	3	2
	\pm SD	$\pm 5,1$	$\pm 3,7$	$\pm 1,4$	$\pm 8,2$	$\pm 5,7$	$\pm 7,2$	$\pm 2,7$	$\pm 0,5$	$\pm 0,9$
	MAX	22,5	17,4	13,5	94	87	88	4	4	4
	MIN	8,6	9,8	9,3	65	69	65	1	2	1
14	MW	13,7	14,0	12,5	78	79	77	3	3	2
	\pm SD	± 3	$\pm 2,9$	$\pm 2,4$	± 11	$\pm 4,9$	$\pm 5,5$	$\pm 2,0$	$\pm 1,3$	$\pm 1,2$
	MAX	17,5	19,4	15,7	88	88	86	6	5	4
	MIN	9,8	11,1	9,2	57	72	70	0	1	0
21	MW	13,3	14,2	12,2	73	77	79	3	1	2
	\pm SD	$\pm 4,3$	$\pm 1,6$	± 2	± 11	$\pm 7,2$	$\pm 7,5$	$\pm 1,3$	$\pm 1,2$	$\pm 1,2$
	MAX	21,3	17,1	15,0	81	88	88	5	3	3
	MIN	7,6	11,7	9,3	48	65	64	1	0	0

4.1.8 Elektrokardiographische Untersuchung

Die elektrokardiographischen Untersuchungen fand an den Studientagen 0 und 21 statt. Hierbei wurde auch die Herzfrequenz ermittelt. Referenzwerte zur Ruhefrequenz sind bei Brieftauben mit 160 bis 300 Schläge in der Minute angegeben (LUMEIJ u. RITCHIE 1994). Die Werte waren normalverteilt. Die Mittelwerte jeder Gruppe befanden sich an beiden Untersuchungstagen im oberen Referenzbereich und teilweise darüber. Die Ergebnisse sind in Tabelle 13 dargestellt. Zwischen den Gruppen sowie innerhalb einer Gruppe zwischen den Untersuchungstagen konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

Zur Auswertung wurde die zweite Ableitung nach Einthoven eingesetzt. Die elektrokardiographischen Untersuchungen zeigten an beiden Untersuchungstagen sowohl subjektiv als auch objektiv keine Auffälligkeiten. Alle elektrokardiographischen Untersuchungen waren regelmäßig und nach Vermessung entsprechend der Literaturangaben unauffällig (LUMEIJ u. STOKHOF 1985, LUMEIJ u. RITCHIE 1994).

Tabelle 13: Darstellung der Herzfrequenz in Schlägen pro Minute der Gruppen A, B und C am Tag 0 und am Tag 21 des Versuches; (MW \pm SD = Mittelwert \pm Standardabweichung, MAX = Maximalwert, MIN = Minimalwert)

Gruppe	Versuchstag	MW \pm SD	MAX	MIN
A	0	299 \pm 70	400	240
	21	298 \pm 70	400	200
B	0	270 \pm 77	360	180
	21	290 \pm 143	520	200
C	0	325 \pm 122	560	200
	21	325 \pm 160	500	160

4.2 Untersuchung zur Pharmakokinetik von Enalapril nach oraler Applikation (Versuchsteil B)

Im pharmakokinetischen Teil der Studie wurde jedem Tier eine individuell nach der Körpermasse berechnete Dosis Enalapril oral appliziert. Die Dosierung betrug im ersten Teil dieser Studie 2,5 mg/kg Körpermasse. Nach 0, 2, 4, 6, 8, 12, 24 und 48 Stunden fand bei je sechs Tauben eine Blutentnahme statt. Das Blut wurde auf das Vorhandensein und die Konzentration von Enalaprilat untersucht. Nach zwei Stunden war die Konzentration mit einem Durchschnittswert von 388,2 ng/ml Blut am höchsten. Der Maximalwert lag bei 691,2 ng/ml. Die Werte wiesen mit 174,1 ng/ml eine hohe Streuung auf, die 45% betrug. Nach vier Stunden sank der Mittelwert bereits auf 85,1 ng/ml mit einer Streuung von 33,7 ng/ml und nach sechs Stunden auf 34,5 ng/ml (SD 9,7 ng/ml). Der Mittelwert nach acht Stunden betrug 12,6 ng/ml (SD 4,2 ng/ml). Die Werte der Blutentnahmen nach 12 Stunden überstiegen 2,7 ng/ml nicht, die Mittelwerte lagen bei 1,7 ng/ml nach 12, 1,1 ng/ml nach 24 und 1,5 ng/ml nach 32 Stunden. Die Ergebnisse waren normalverteilt und sind in Tabelle 14 dargestellt. Der Verlauf der durchschnittlichen Enalaprilatkonzentration im Blut ist in der Abbildung 14 dargestellt.

Tabelle 14: Enalaprilatkonzentration in ng/ml Blut in Abhängigkeit zur Zeit bei einer Dosierung von 2,5 mg/kg KM; Enalaprilatwert pro Taube und Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD)

Zeit [h]	Enalaprilatgehalt pro Taube						MW \pm SD
0	0	0	0	0	0	0	0
2	691,2	456,6	402,9	207,8	262,0	308,7	388,2 \pm 174,1
4	87,3	133,6	28,7	95,6	79,5	86,1	85,1 \pm 33,7
6	21,7	39,6	28,6	41,1	47,6	28,5	34,5 \pm 9,7
8	14,8	13,5	5,6	18,1	11,6	12,0	12,6 \pm 4,2
12	1,6	0,5	2,0	1,6	1,8	2,7	1,7 \pm 0,7
24	1,1	0,5	2,6	0,9	0,7	1,1	1,1 \pm 0,8
32	1,4	0,4	3,8	1,2	0,4	1,7	1,5 \pm 1,3

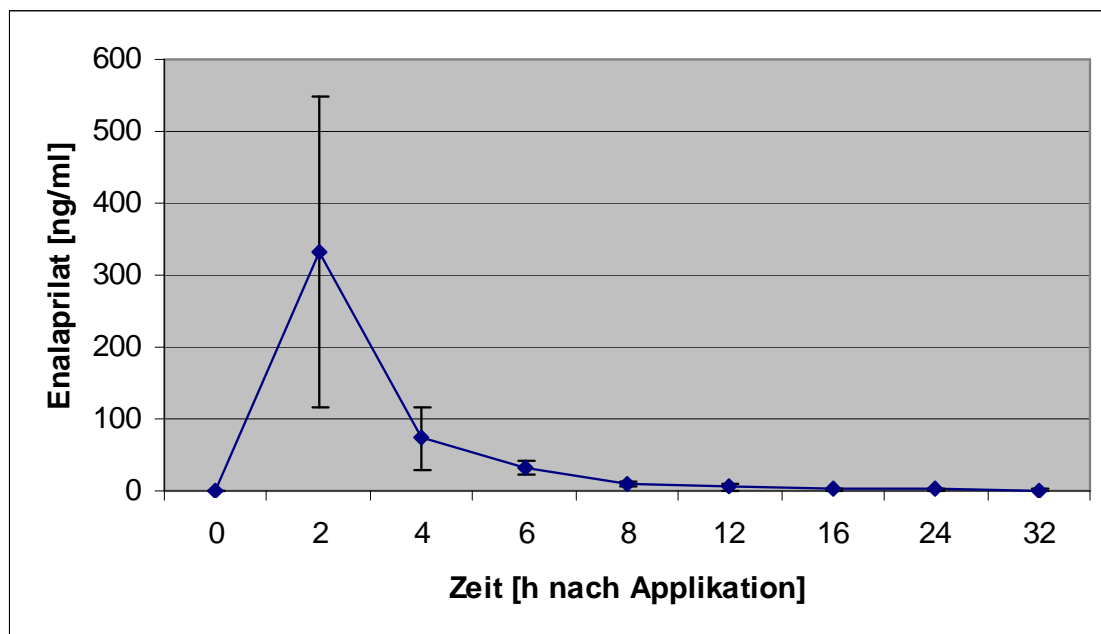


Abbildung 14: Darstellung der Enalaprilatkonzentration im Taubenblut in Abhängigkeit zur Zeit (Werte aus Tabelle 14) (Linie: Mittelwerte, Balken: Standardabweichung)

Im Anschluss wurde eine zweite pharmakokinetische Studie geplant und durchgeführt, die in Ergänzung zum ersten Versuch die Anfangsphase der Enalaprilatkinetik in einem engeren Zeitraster darstellt. Den Tauben wurde Enalapril in einer Dosierung von 1,25 mg/kg Körpermasse oral appliziert. Außerdem wurden die Blutentnahmeintervalle verkürzt. Die Werte waren normalverteilt. Auch in dieser Studie waren die Enalaprilatkonzentrationen in der ersten entnommenen Blutprobe durchgehend am höchsten. Bereits nach einer halben Stunde lag der Mittelwert bei 116,1 ng/ml, die Standardabweichung war mit 70,2 ng/ml ebenfalls hoch. Die einzelnen Werte schwankten zwischen 44,4 und 195,9 ng/ml. Nach einer Stunde lag der Mittelwert bei 93,5 ng/ml (SD 35,0 ng/ml) und nach eineinhalb Stunden bei 95,0 ng/ml (SD 53,6 ng/ml). Der Mittelwert nach zwei Stunden lag bei 79,9 ng/ml (SD 29,4 ng/ml). Die Mittelwerte fielen weiter ab, um nach vier Stunden einen Mittelwert von 44,1 ng/ml (SD 21,4 ng/ml), nach sechs Stunden von 35,2 ng/ml (SD 10,2 ng/ml) und nach acht Stunden von 14,5 ng/ml (SD 6,5 ng/ml) zu erreichen. Die Standardabweichung war zu allen Blutentnahmezeitpunkten hoch, sie bewegte sich zwischen 30 und 60% des jeweiligen Mittelwertes. Die Ergebnisse sind in Tabelle 15 wiedergegeben, der Verlauf der Durchschnittswerte ist in Abbildung 15 dargestellt.

Tabelle 15: Enalaprilatkonzentration in ng/ml Blut in Abhängigkeit zur Zeit bei einer Dosierung von 1,25 mg/kg KM; Enalaprilatkonzentration pro Taube und Mittelwert \pm Standardabweichung (MW \pm SD)

Zeit nach Applikation [h]	Enalaprilatkonzentration pro Taube						MW \pm SD
0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	62,7	44,4	60,8	199,4	195,9	133,4	116,1 \pm 70,2
1	49	64	86,6	142,4	122,4	96,4	93,5 \pm 35,0
1,5	74	61	56,2	199,3	102,2	77,2	95,0 \pm 53,6
2	54,3	44,7	62,5	101,5	113,6	102,6	79,9 \pm 29,4
4	31,8	31,5	42,8	59,8	20,6	78,3	44,1 \pm 21,4
6	26,3	21,8	50,7	38,6	36,2	37,8	35,2 \pm 10,2
8	9,3	12,3	12,3	21,2	8	24	14,5 \pm 6,5

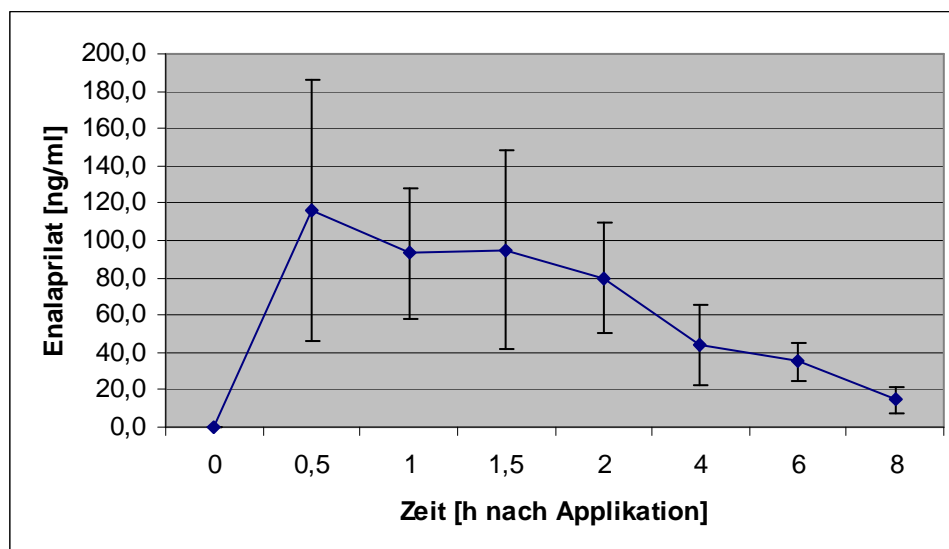


Abbildung 15: Darstellung der Enalaprilatkonzentration im Taubenblut in Abhängigkeit zur Zeit (Werte aus Tabelle 15) (Linie: Mittelwerte, Balken: Standardabweichung)

Die für Enalaprilat aus den Mittelwerten zu den jeweiligen Probenahmezeitpunkten nach der einmaligen oralen Applikation berechneten pharmakokinetischen Parameter sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

Tabelle 16: Pharmakokinetische Parameter nach oraler Applikation von Enalapril-Lösung in einer Einzeldosis von 1,25 mg/kg (Berechnung aus dem Mittelwert)

Parameter	Wert
C_{\max} (ng/ml)	116,1
T_{\max} (h)	0,5
λ_z (1/h)	0,26
$t_{1/2}$ (h)	2,68
AUC_{0-8} (ng*h/ml)	396,25
$AUC_{0-\infty}$ (ng*h/ml)	452,28
$AUMC_{0-8}$	1223,46
$AUMC_{0-\infty}$	1888,14
V_{app} (mg/g)	10766,58
$MRT_{0-\infty}$ (h)	4,17
Cl (ml/(g*min))	46,43

5 DISKUSSION

5.1 Verwendete Tiere und der Einsatz von Enalapril

Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems spielen nicht nur beim Menschen, sondern auch bei vielen Haustieren eine große Rolle. Die Genese dieser Krankheiten sowie die Möglichkeiten der Diagnostik und Therapie sind bei den Säugetieren vergleichsweise gut erforscht, bei Vögeln fehlen hingegen derartige Erkenntnisse weitgehend. In den letzten Jahren gab es Fortschritte auf dem Gebiet der Diagnostik. Man erkannte, dass kardiale Insuffizienzen bei Ziervögeln keine Einzelschicksale sind. Vielmehr ist es so, dass eine fehlerhafte Haltung und unsachgemäße Fütterung die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen begünstigt und dass diese Erkrankungen bei vielen Spezies unterschiedlichster Größe und Haltung von Bedeutung sind. Hierbei spielen zwar Papageienvögel aufgrund der bewegungsarmen Haltung und fettreichen Fütterung eine besondere Rolle, aber auch bei anderen Spezies wie Greifvögeln und auch Tauben sind entsprechend Fälle dokumentiert bzw. im Patientengut der Klinik für Vögel und Reptilien vertreten. Da die Therapie ausschließlich aufgrund empirischer Erkenntnisse und der Extrapolation von beim Säuger beschriebenen Dosierungen erfolgt, sind Studien zur Verträglichkeit und zur Pharmakologie beim Vogel erforderlich. Der Einsatz des ACE-Hemmers Enalapril wurde untersucht, da zum einen eine große therapeutische Breite bei einer guten Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Säugetieren beschrieben ist und weil in zwei dokumentierten Fällen (STRAUB et al. 2003, PEES et al. 2006 a) positive Erfahrungen für den Einsatz bei Psittaziden vorlagen.

Als Modell für den Ziervogel diente in dieser Studie die Brieftaube. Hierfür gab es mehrere Gründe: Zum einen ist die Taube in der Größe mit Graupapageien oder Amazone vergleichbar, welche neben Wellen- und Nymphensittich die am häufigsten gehaltenen Psittaziden darstellen und welche nach bisherigen Erfahrungen auch häufig von Herz-Kreislauf-Erkrankungen betroffen sind. Des Weiteren ist es möglich, Tauben standardisiert zu halten und Probenentnahmen durchzuführen. Die domestizierten

Tauben sind hinsichtlich ihrer Unterbringung im Vergleich zu nicht domestizierten, exotischen Papageienvögeln als deutlich unproblematischer anzusehen. Das unkomplizierte Fangen und Handling der Tauben reduzierte den Untersuchungsstress und erlaubte ein routiniertes, termingerechtes Arbeiten. Unter Stress arbeitet ein Organismus anders als in Ruhe, Wirkstoffe werden anders verstoffwechselt. Diese „Fehlerquelle“ hatte kaum Auswirkungen auf die Studie, da die verwendeten Tiere den Umgang mit dem Menschen gewöhnt waren. Ein weiterer Grund für die Wahl der Taube als „Referenzvogel“ ist der gute Kenntnisstand über die Physiologie dieser Tiere. Es existieren gesicherte Referenzwerte zur Beurteilung der Blutparameter und des Gesundheitsstatus. Schließlich sind Tauben im Vergleich zu Papageienvögeln einfacher zu erwerben und es ist möglich, Tiere im gleichen Alter und Gesundheitsstatus einzustellen. Diese Vorteile, wie sie auch bei KRAUTWALD-JUNGHANNS et al. (2006) beschrieben sind, begründen, dass Tauben als Modell für den Tierversuch in der Vogelmedizin häufig verwendet werden und anerkannt sind.

5.2 Akklimatisationsphase

Die Akklimatisation war eine einwöchige Eingewöhnungsphase, in der sich die Tauben an die neuen Haltungsbedingungen gewöhnen konnten. Zudem wurde ihnen Zeit gegeben, Transport und Umstellung zu verarbeiten. Dadurch sollte sichergestellt werden, dass diese Faktoren keinen Einfluss auf die im Rahmen der Versuche erhobenen Parameter hatten. Die Akklimatisationszeit stand im Einklang mit der von KRAUTWALD-JUNGHANNS et al. (2006) empfohlenen Vorbereitungszeit. In dieser Studie wurde der Einfluss des Einstallungsstresses auf verschiedene blutchemische Parameter überprüft, und eine einwöchige Akklimatisation wurde empfohlen.

Zu Beginn der Akklimatisationswoche konnten Behandlungen gegen die in der Einstellungsuntersuchung festgestellten Trichomonaden, Spulwürmer und Kokzidien durchgeführt werden. Ein diagnostizierter geringgradiger Federlingsbefall wurde als

klinisch nicht relevant eingestuft und blieb deshalb unbehandelt. Des Weiteren wurde die Akklimatisationsphase genutzt, um alle Tauben an die orale Applikation mittels Knopfkanüle zu gewöhnen und damit auch den Einfluss der Applikationsdurchführung auf die Ergebnisse der Studie zu minimieren.

Zu Beginn der Akklimatisationsphase konnte über alle Gruppen hinweg apathisches Verhalten, fehlende Futteraufnahme und gelblich verfärbte Harnsäure festgestellt werden. Diese Veränderungen waren nach einem Transport und einer Einstellung zu erwarten. Innerhalb von zwei Tagen hatte sich die Futter- und die Wasseraufnahme normalisiert. Die Gewichte der Tauben waren annähernd ausgeglichen. Zum Ende der Akklimatisationsphase wurden keine signifikanten Auffälligkeiten oder Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt. Die Akklimatisationsphase war somit geeignet, die Tauben durch das Schaffen gleicher Voraussetzungen auf den Versuch vorzubereiten und damit eine standardisierte Versuchsdurchführung zu ermöglichen.

5.3 Verträglichkeitsstudie

In der Verträglichkeitsstudie erhielten die Tauben der Gruppe A eine oral applizierte Dosis von 5 mg/kg KM Enalapril. Diese Dosierung orientierte sich an publizierten Erfahrungsberichten bei klinisch erkrankten Ziervögeln (STRAUB et al. 2003, PEES et al. 2006 a). Sie ist damit im Vergleich zum Säuger sehr hoch gewählt. So erhält ein Hund lediglich eine Dosis von 0,25 bis 0,5 mg/kg KM ein- bis zweimal täglich oral verabreicht (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006). Diese höhere Dosierung wurde mit dem intensiven Stoffwechsel der Vögel und der Umrechnung nach dem metabolischen Körpergewicht (UNGEMACH 2006 b) erklärt. Gruppe B erhielt die doppelte Dosierung der empirischen Empfehlung, also 10 mg/kg KM. Gruppe C erhielt eine äquivalente Menge Trinkwasser ohne Medikament in den Kropf appliziert. Bei allen drei Gruppen war die Menge des in den Kropf applizierten Volumens gleich und entsprechend der Körpermasse berechnet. Dies diente dazu, einen unterschiedlichen Einfluss der

applizierten Flüssigkeitsmenge auf die Ausscheidungen zu verhindern und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten.

5.3.1 Tägliche Gesundheitskontrollen und Gewichtsentwicklung

Bei der täglichen Überwachung zeigten Tauben aller drei Gruppen Polyurie, vereinzelt konnte Diarrhoe und gelbe Harnsäure festgestellt werden (Tabelle 4). Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen gab es jedoch nicht. Die Polyurie als häufigste Auffälligkeit, die in allen Gruppen regelmäßig beobachtet wurde, kann durch den infolge der täglichen Behandlung und Beobachtung verursachten Stress bedingt sein. Eine Taube aus der Gruppe war sowohl wegen ihrer Polyurie als auch wegen ihrer Polydipsie über mehrere Tage auffällig. dieses Tier legte während des Versuches zwei Eier. Eine Polydipsie ist im Zusammenhang mit der Legetätigkeit als physiologisches, hormonabhängiges Geschehen beschrieben (GOLDSTEIN u. SKADHAUGE 1989). Die Taube wurde nach Abschluss des Versuches euthanasiert und es wurde eine pathologisch-anatomische sowie eine pathologisch-histologische Untersuchung durchgeführt. Dabei ergab sich kein auffälliger Befund, so dass bei diesem Tier von einer physiologischen Polyurie ausgegangen werden kann. Das gesteigerte Trinkverhalten dieser Taube führte zu einem erhöhten durchschnittlichen Wasserbedarf der gesamten Gruppe. Dadurch entstanden die signifikanten Unterschiede, insbesondere im Zeitraum zwischen Tag 0 und Tag 10. Diese Unterschiede sind entsprechend nicht direkt der Applikation des Medikamentes zuzuordnen. Allerdings kann darüber spekuliert werden, inwieweit die Applikation von Enalapril bei Tieren mit einem veränderten Hormonstatus bzw. in der Fortpflanzungsphase zu einer Polyurie führen kann. Hierzu wären weitere Untersuchungen in Abhängigkeit zum Reproduktionsstatus erforderlich. Bei Säugern und beim Menschen sind allerdings keine vergleichbaren Mechanismen bzw. Nebenwirkungen bekannt. Die Nebenwirkungen sind vor allem beim Menschen sehr gut erforscht und beschränken sich auf Hypotonie und Reizhusten, sehr selten treten Hautreizungen und Geschmackirritationen auf (PALM et al. 1992).

Die Futteraufnahme war in allen Gruppen ausgeglichen (Tabelle 5). Da die Tauben innerhalb der Gruppen in unterschiedlichem Ausmaß Futter verworfen haben, konnte die exakte individuelle Futtermenge nicht ermittelt werden. Durch die anteilige Berechnung des gesamten verworfenen Futters einer Gruppe konnte aber der durchschnittliche Futterverbrauch genau bestimmt werden. Ein signifikanter Unterschied trat innerhalb der Gruppe B zwischen Tag 2 und Tag 20 auf. Da dies aber nur eine sporadische und diskontinuierliche Signifikanz war, wurde hierin kein Zusammenhang mit der Applikation des Wirkstoffs gesehen, und es konnte daraus kein Rückschluss auf die Verträglichkeit von Enalapril gezogen werden.

Die Gewichtsentwicklung blieb über die Versuchsdauer in allen drei Gruppen konstant. In der Placebogruppe war die durchschnittliche Körpermasse durchgängig etwas geringer als in den Gruppen A und B, es gab aber keine signifikanten Veränderungen. Dies steht im Einklang mit der kontinuierlichen Futter- und Wasseraufnahme.

Insgesamt zeigten die klinische Untersuchung, wie auch die Futteraufnahme, Wasseraufnahme und Körpermasseentwicklung keine Unterschiede, welche auf die Applikation oder die Dosierung von Enalapril zurückgeführt werden könnten. Damit wurde kein Einfluss von Enalaprilat in den verwendeten Dosierungen auf die Nahrungsaufnahme und –verwertung gefunden. Diese Parameter sind als über alle Organsysteme übergreifende Kennwerte wichtige Indikatoren für die Verträglichkeit. Sie zeigen, dass die Tiere ein offensichtlich ungestörtes Allgemeinbefinden hatten und der Energiehaushalt über die Versuchsdauer ausgeglichen war. Die Konstanz über den Versuchsablauf hinweg zeigt, dass sich die Tiere in keiner Gruppe in einem katabolen Stoffwechselzustand befanden (Abbildung 9), welcher zu einer Verringerung der Körpermasse geführt hätte, und dass keine klinisch erfassbaren Nebenwirkungen beobachtet werden konnten. Dies zeigt insbesondere in der Gruppe mit der zweifachen Überdosierung der empirisch ermittelten Applikationsmenge die gute Verträglichkeit von Enalapril nach oraler Applikation. Berücksichtigt man hierzu noch, dass die gewählte Einfachdosierung auch deutlich über den in der pharmakokinetischen Studie

ermittelten notwendigen Einzeldosen liegt, kann diese Schlussfolgerung unterstrichen werden.

5.3.2 Blutchemische und hämatologische Untersuchungen

Während des Versuchablaufs wurde viermal in jeweils wöchentlichem Abstand Blut entnommen und untersucht. Ziel dieser Analysen war es, mögliche Veränderungen im Elektrolythaushalt, im Blutbild und bei organspezifischen Enzymen zu finden, die auf mögliche Nebenwirkungen des Wirkstoffes hinweisen. Durch die wöchentlichen Kontrollen über den gesamten Versuchsablauf sollte auch überprüft werden, inwieweit die Langzeitapplikation zu möglichen Organfunktionsbeeinträchtigungen oder sonstigen Nebenwirkungen führt. Aufgrund dieser Untersuchungen konnte auf eine generelle pathologisch-anatomische und pathologisch-histologische Untersuchung aller Tauben verzichtet werden. Diese Option war lediglich bei Auftreten von Auffälligkeiten vorgesehen.

Bei den Elektrolyten wurde Kalium, Natrium, Kalzium, Chlorid und Phosphat untersucht, da sie zum einen wichtige Hinweise auf die Nierenfunktion geben und andererseits auch in den physiologischen Abläufen des Herzens eine wichtige Rolle spielen. Während die erhaltenen Werte für letztgenannte Parameter über den gesamten Versuchsablauf hinweg als unauffällig eingestuft wurden, ergaben sich im Verlauf der gemessenen Kaliumkonzentrationen Auffälligkeiten (Abbildung 10). So lagen an den Tagen 0 und 21 die Werte durchschnittlich bei 3,0 bis 4,7 mmol/l, an den Tagen 7 und 14 dagegen bei etwa 1,4 bis 1,9 mmol/l, wobei sich für jeden einzelnen Messtag keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen ergaben.

Es gibt mehrere Erklärungen für die Differenz zwischen den gemessenen Kaliumkonzentrationen: Zum einen wird der Lagerung der Proben eine erhebliche Bedeutung für den Verlauf der Kaliumkonzentration im Serum zugeschrieben. So ist für die Kaliumkonzentration im Taubenplasma bei Zimmertemperatur ein rascher Abfall beschrieben (10% in 10 Minuten, 30% in 30 Minuten, 65% in 2 Stunden), was mit

einem Übergang des Kaliums in die roten Blutkörperchen erklärt wird (LUMELJ 1984). Eine weitere Quelle berichtete, dass die Kaliumkonzentration im Plasma am Beispiel von Straußen bei 20°C anstieg (20% in 2 Stunden) und bei 0°C signifikant fiel (VERSTAPPEN et al. 2002). Auch DE WIT und SCHOEMAKER (2005) beschrieben, dass die gemessene Kaliumkonzentration im Plasma abhängig von der Lagerung der Blutprobe ist. Eine kühle Lagerung könne den Messwert auf 10% mindern, die Aufbewahrung bei Zimmertemperatur hebe den Wert dagegen um 20%.

Bei HARR (2006) wurden ACE-Hemmer als ein Grund für einen Kaliumanstieg genannt. Dementsprechend käme auch der applizierte Wirkstoff als Ursache in Betracht. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass auch die Placebogruppe zu den gleichen Zeitpunkten im gleichen Maße betroffen war. Damit kann die Enalapril-Applikation als Ursache ausgeschlossen werden. Die aufgetretenen signifikanten Unterschiede konnten nur zwischen den Tagen festgestellt werden. Zwischen den Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, demzufolge sind die Werte nicht auf das Vorhandensein und die Wirkstoffkonzentration von Enalapril zurückzuführen.

Es ist unter Berücksichtigung der angegebenen Quellen als am wahrscheinlichsten anzusehen, dass es sich bei den Auffälligkeiten um Konzentrationsverschiebungen handelt, die sich im Verlauf der Lagerung und der Untersuchung entwickelt haben. Es wurde im Versuchsablauf auf eine standardisierte Entnahme und Lagerung geachtet, bei der alle Serumproben nach Abzentrifugation unmittelbar bei -18°C eingefroren und bei dieser Temperatur bis zur blutchemischen Analyse im Labor gelagert wurden. Auch die Untersuchungen im Labor fanden nach standardisiertem Protokoll mit geeichten Geräten statt. Dennoch scheint es sich bei der Kaliumkonzentration um einen sehr sensiblen Parameter zu handeln, bei dem es infolge geringer Unterschiede in der Aufbereitung zu deutlichen Messungsunterschieden gekommen ist. Die oben beschriebene Schwankungsneigung der Kaliumwerte kann damit bestätigt werden.

Die übrigen Elektrolyte zeigten kaum signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen, und wenn, dann traten diese nur sporadisch auf und konnten in keinen Zusammenhang

mit der applizierten Enalapril-Dosis gebracht werden. So wurde bei den gemessenen Natriumkonzentrationen ein signifikanter Unterschied zwischen den Tagen 0 und 7 sowie 7 und 21 in Gruppe C festgestellt. Die Phosphatkonzentrationen unterschieden sich in Gruppe B signifikant zwischen Tag 0 und 14 sowie zwischen Tag 0 und 21, lagen aber innerhalb des Referenzbereiches und unterschieden sich nicht signifikant von den Gruppen A und B. Gruppe A war in Bezug auf die Chloridkonzentrationen bei dem Vergleich der Tage 7 und 21 signifikant auffällig. Die Kalziumwerte waren den gesamten Versuch hindurch unauffällig und ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Analyse des Blutbildes bestand in der Untersuchung des Hämatokrit sowie der Auszählung der Leukozyten und deren prozentualer Anteile. Die Gruppe A zeigte sich in Bezug auf den Hämatokrit auffällig. Signifikante Unterschiede gab es hier zwischen den Tagen 0 und 14 sowie zwischen 14 und 21. Auffälligkeiten im Vergleich mit den anderen Gruppen bestanden nicht. SAVARY et al. (2004) beschrieben einen Hämatokritabfall nach ACE-Hemmer-Eingabe, den sie mit einer hemmenden Wirkung auf die Erythroblastenproliferation begründeten. Diese Beobachtung konnte im Rahmen dieser Studie für den Zeitraum von drei Wochen nicht gemacht werden. Dies ist insofern zu relativieren, da im Untersuchungszeitraum die Erythroblastenausschüttung durch die regelmäßigen Blutentnahmen in einem gewissen Maße angeregt wurde. Allerdings geben die Ergebnisse auch keinen Hinweis auf den von PEES et al. (2006 a) bei einem klinisch kranken Vogel gefundenen und als mögliche Nebenwirkung der Enalapril-Applikation andiskutierten Anstieg des Hämatokrits.

Am Tag 21 wurde ein signifikanter Unterschied bei der Zählung der Monozyten zwischen der Gruppe A und der Gruppe B festgestellt. Allerdings befanden sich trotz der Differenz alle Werte im Referenzbereich. Die Werte der Leukozyten, Lymphozyten und Granulozyten zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Insgesamt war keine Auswirkung des applizierten Wirkstoffes auf die Blutbildung und die Zusammensetzung des Blutbildes erkennbar.

In jeder Blutprobe wurden folgende Enzyme untersucht: Kreatinkinase, Laktatdehydrogenase und Aspartat-Aminotransferase.

Die Kreatinkinase (CK) wurde hierbei als muskelspezifisches Enzym analysiert. Sie steigt bei einer Schädigung der Muskelzellen, aber auch bei Stresszuständen an (SCOPE 2007 b). Bei der Bestimmung der CK-Aktivität wurde bei der Analyse nicht zwischen vom Herzmuskel bzw. aus der Skelettmuskulatur stammenden Enzymen unterschieden. Eine Erhöhung kann damit auch ein Hinweis auf eine Beanspruchung der Herzmuskelzellen infolge der Wirkung des Enalaprilats auf das Gefäßsystem sein. Im Rahmen dieser Studie wurden in Gruppe B leicht – um maximal 12% gegenüber dem Referenzintervall – erhöhte Werte festgestellt. Diese deuten, auch im Zusammenhang mit der Polyurie, auf einen Stresszustand hin. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen oder den Untersuchungstagen sind allerdings nicht aufgetreten. Außerdem wird eine Abweichung der blutchemischen Ergebnisse bis maximal 25% vom Referenzintervall generell als klinisch wenig relevant angesehen (SCOPE 2007 b). Damit lieferten die CK-Werte keinen Hinweis auf eine Schädigung der Muskelzellen nach Enalapril-Applikation.

Die Laktatdehydrogenase (LDH) kommt im Zytoplasma der Zellen vor. Sie ist beim Vogel ein eher wenig spezifisches Enzym, wobei eine Erhöhung als Hinweis auf eine Leber- oder Muskelzellschädigung gewertet wird (SCOPE 2007 b). Hierbei wird bei der Interpretation die CK als muskelspezifisches Enzym zu Hilfe genommen: einseitige Erhöhungen der LDH bei unauffälliger CK werden Schädigungen der Leberzellen zugeschrieben. Gruppe C zeigte signifikante Unterschiede zwischen Tag 0 und 14 und zwischen Tag 0 und 21. Einmalig war ein Wert im Vergleich zum Referenzintervall um das zweifache erhöht. Da diese Auffälligkeiten in der Placebogruppe auftraten und über den gesamten Versuchszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt wurden, konnte allerdings kein Zusammenhang zur Applikation des Wirkstoffs festgestellt werden.

Die Aspartat-Aminotransferase (AST) ist ein sensibler, jedoch ebenfalls nicht organspezifischer Parameter. Sie ist im Zytoplasma von Leber- und Muskelzellen enthalten, ihr Plasmagehalt steigt dementsprechend bei Schädigung dieser Zellen (CHRISTEN 2004). Die AST war bei allen Gruppen unauffällig und lieferte keinen Hinweis auf eine Organzellschädigung durch die Enalapril-Applikation.

Weitere untersuchte Blutparameter waren die Harnsäure-, die Albumin- und die Totalproteinkonzentration. Alle drei Parameter dienen der Beurteilung der Stoffwechselsituation, insbesondere der Reaktion von Leber und Niere auf die Wirkstoffapplikation. Die Harnsäure ist beim Vogel das überwiegende Endprodukt im Stickstoffstoffwechsel, wird in der Leber gebildet und über die Nieren ausgeschieden (HARR 2006). Damit zeigt die Konzentration zum einen die Fähigkeit der Leber zur „Entgiftung“ des Körpers an, zum anderen aber auch die Fähigkeit der Nieren, das Stoffwechselendprodukt aus dem Blutkreislauf zu filtrieren und damit aus dem Körper zu entfernen. Bezüglich dieses Parameters gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen oder zwischen den Untersuchungstagen und es konnte folglich kein Hinweis auf eine Störung des beschriebenen Verstoffwechselungswegs gefunden werden.

Untersuchungen des Eiweißhaushaltes können Hinweise auf eine Dehydratation, beispielsweise durch eine Diarrhoe oder eine Polyurie verursacht, liefern. Im Fall einer Exsikkose wäre das Totalprotein erhöht. Ein Abfall des Totalproteins tritt, zusammen mit einer Anämie, unter anderem bei einer schweren Lebererkrankung oder Ulzerationen auf (CHRISTEN 2004). Die Totalproteinkonzentration setzt sich aus den Werten für Albumin und Globulin zusammen. Albumin wird in der Leber synthetisiert und dient sowohl als Carrier für verschiedene Substanzen als auch zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts. Ein Abfall der Albuminkonzentration wäre als Hinweis für eine Schädigung der Leber zu werten, kann aber auch für Krankheiten, die mit Malabsorption, Maldigestion und Malnutrition einhergehen, auftreten. Bei einem Anstieg der Albumin- und Globulinkonzentration

kann eine Entzündung, Dehydration oder physiologischerweise eine Eianbildung die Ursache sein. Zu den Globulinen gehören die Akute-Phase-Proteine, welche ebenfalls in der Leber gebildet und bei Entzündungen ausgeschüttet werden. Ein Abfall der Globuline deutet ebenfalls auf einen Schaden der Leber, auf eine Immunschwäche oder einer Enteropathie mit Proteinverlusten hin (HARR 2006). In dieser Studie zeigten die Gruppen keine Auffälligkeiten bezüglich der Totalproteinkonzentration und sowohl die Albumin- als auch Globulinwerte befanden sich bei allen Gruppen während des Versuchablaufs im Bereich des Referenzintervalls.

Damit lieferte die hämatologische und blutchemische Untersuchung keinen Hinweis auf eine Enalapril-applikationsbedingte Störung oder Schädigung von Körperzellen oder Organen.

5.3.3 Elektrokardiographische Untersuchungen

Zu Beginn und am Ende der Studie wurde bei allen Tauben eine elektrokardiographische Untersuchung nach in der Literatur beschriebener Methodik durchgeführt. Hierdurch sollten Hinweise auf mögliche Funktionsstörungen der Herzkontraktion erhalten werden, wie sie bei der Applikation von auf das Herz-Kreislaufsystem Einfluss nehmenden Pharmaka beschrieben sind. So können Herzglykoside in leichter Überdosierung bereits zu einer starken Verlängerung der Überleitungszeit (PQ-Zeit im EKG) bis zum AV-Block sowie das Auftreten ventrikulärer Extrasystolen führen (SPONER 2002).

Die aus den Ableitungen der EKGs im Rahmen dieser Untersuchung erhaltenen Werte wiesen keine Auffälligkeiten auf. Dies entspricht dem Resultat einer Studie von BILLER et al. (1998), in der achtzehn Hunde mit Mitralklappeninsuffizienz über sechs Monate mit Enalapril und Furosemid behandelt wurden. In den elektrokardiographischen, röntgenologischen und labordiagnostischen Untersuchungen konnten auch dort keine signifikanten Veränderungen verzeichnet werden.

5.3.4 Zusammenfassung der Verträglichkeitsstudie

Abschließend betrachtet, entsprach der Gesundheitsstatus der Tauben, welchen Enalapril über einen Zeitraum von drei Wochen in definierter Dosis oral appliziert wurde, dem Gesundheitsstatus der Placebogruppe. Die Gabe des ACE-Hemmers beeinflusste auch in hochdosierter Form das Allgemeinbefinden der Tauben nicht. Als Ergebnis dieser Teilstudie konnte eine gute Verträglichkeit des ACE-Hemmers Enalapril bei gesunden Brieftauben festgestellt werden. Dies ist eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz des Wirkstoffes bei Vögeln, welche unter einer Störung des Herz-Kreislauf-Systems leiden. Vor allem bei Vögeln, die durch eine Herzinsuffizienz-induzierte Leistungsschwäche auffällig sind, ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System aktiviert. Enalapril kann an dieser Stelle angreifen und den Kreislauf entlasten, ohne seinerseits belastend auf den Organismus zu wirken. Die Ergebnisse waren zwar dahingehend vielversprechend, allerdings ist auch zu bedenken, dass ein aktiviertes RAAS eine wesentlich stärkere Wirkung auf verschiedene Organsysteme ausübt und deshalb eine Hemmung der aktivierten Kaskade entsprechend stärkere Wirkungen, aber möglicherweise auch Nebenwirkungen verursachen könnte. Eine mögliche Nebenwirkung bei klinisch kranken Vögeln wäre ein Kalium-Anstieg im Blutserum. Die im Rahmen dieser Studie erhaltenen Werte lieferten hierfür zwar keinen Hinweis, allerdings traten Schwankungen auf, welche nicht eindeutig durch den Versuchsablauf zu erklären waren. In einem Fallbericht wurde ein Anstieg des Hämatokrits als Nebenwirkung der Dauerapplikation von Enalapril bei einem Vogel mit Kreislaufschwäche beschrieben (PEES et al. 2006 a). Weitere Untersuchungen an klinisch auffälligen Vögeln unter der Therapie mit ACE-Hemmern sind notwendig, um das Risiko des Einsatzes als Therapeutikum abschließend einschätzen zu können.

5.4 Pharmakokinetikstudie

5.4.1 Aufgabenstellung

Da bisher nur eine Dosisempfehlung für die Behandlung mit Enalapril bei Vögeln vorlag, welche auf Erfahrungen und der Anwendung bei wenigen Tieren beruhte, war es das Ziel der Pharmakokinetikstudie, ein geeignetes und an den Stoffwechsel des Vogels angepasstes Dosierungsschema zu finden. Es sollte untersucht werden, in welcher Zeit der Wirkstoff anflutet, wann er seinen höchsten Wert erreicht und in welchem Zeitraum er aus dem Körper eliminiert wird. In der Anflutungsphase muss das Arzneimittel aus der Arzneiform freigesetzt, aus dem Verdauungstrakt aufgenommen und im Kreislauf verteilt werden. Da Enalapril ein „Prodrug“ ist, wird es im Körper in den eigentlichen Wirkstoff, die Säure Enalaprilat, umgewandelt. Enalaprilat wird renal eliminiert. Der aktive Metabolit sollte entsprechend im Blut bestimmt werden.

5.4.2 Methodik der Konzentrationsbestimmung von Enalaprilat im Taubenblut

Zur Bestimmung der Konzentration von Enalaprilat im Rahmen der Pharmakokinetikstudie wurde eine Methodik benötigt, die bei ausreichender Verlässlichkeit und Sensitivität gleichzeitig mit vergleichsweise geringen Blutmengen auskommt, da bei den Versuchstauben nur eine bestimmte Menge Blut, etwa 1 ml, pro Blutentnahme gewonnen werden konnte. Es wurde deshalb die Methode nach ANZENBACHEROVÁ et al. (2001) gewählt. Als synthetisches Substrat war das Tripeptid FAPGG (N-(3-[2-furyl]acryloyl)-Phe-Gly-Gly) durch die vergleichsweise einfache spektrophotometrische Handhabung, die relative Stabilität und die hohe Sensitivität das Mittel der Wahl. Die Methode ist für die Untersuchung von Hundeblutproben beschrieben. Im Vorfeld der Studie wurde die Methode deshalb im Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie der veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig mit Hundeblut etabliert. Diese Vorversuche wurden erfolgreich durchgeführt. Im Anschluss wurde die Methode für die Verwendung von Taubenblut angepasst. Die durchgeführten Validierungsberechnungen zeigten hier eine ausreichende

Spezifität zu einem eindeutigen und sicheren Nachweis des FAP-Peaks im Chromatogramm. In den Eichkurvenberechnungen zeigte sich eine hohe Korrelation bei den konzentrationsabhängigen Eichgeraden. Das Verfahren erwies sich damit auch bei Vogelblutproben als ausreichend spezifische und sensitive Methode. Da die Analytik aus mehreren Schritten besteht, welche in sich bereits entsprechend empfindliche Methoden darstellen, ist mit einer gewissen Streuung der Ergebnisse zu rechnen. Um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Messwerte zu erhalten, wurden deshalb alle Proben einer Messreihe in einem Durchgang standardisiert untersucht.

Die HPLC zum Nachweis von Enalaprilat wäre für Routineuntersuchungen sicher ungeeignet, zumal allein das Herstellen der standardisierten Messreihen viel Zeit in Anspruch nimmt. Da diese Etablierung aber auch nicht das Ziel dieser Studie war, wurde die Methodik als hinreichend verlässlich, praktisch durchführbar und damit geeignet für die Bestimmung der Pharmakokinetik von Enalaprilat im Blut beim Vogel eingestuft.

5.4.3 Versuchsablauf und Ergebnisse der Pharmakokinetikstudie

Im ersten Versuch erhielten die Tauben 2,5 mg/kg KM, das entspricht der Hälfte der empirischen Dosis. Bereits bei der ersten Messung nach zwei Stunden erreichte die Enalaprilat-Konzentration im Blut den höchsten Wert mit 388,2 ng/ml, und nach acht Stunden war der Wirkstoffmetabolit mit 12,6 ng/ml weitgehend abgeflutet. Dieser „Peak“ war unerwartet hoch. Um den Verlauf der Enalaprilat-Konzentration besser verfolgen zu können, wurde eine zweite Studie angeschlossen. In dieser Studie wurde eine auf die Hälfte reduzierte Dosis von 1,25 mg/kg KM appliziert. Hiermit wurde auf die im ersten Teil der Untersuchung erreichten sehr hohen Maximalkonzentrationen reagiert, welche zumindest beim Säuger nicht erforderlich sind, um eine pharmakologische Wirkung zu erzielen. So lagen die C_{\max} –Werte in einer Untersuchung von MATAŁKA et al. (2002) bei Menschen, die eine Dosis von 10 mg erhielten, bei 57 ± 29 ng/ml. Bei einer Dosis von 20 mg lagen die C_{\max} –Werte

bei $72,9 \pm 33,6$ ng/ml Plasma. LEFEBVRE et al. (1999) führten eine Studie bei Hunden durch, die eine Dosierung von 0,5 mg/kg KM Enalapril erhielten. Die maximale Konzentration (C_{\max}) von Enalaprilat lag bei $43,9 \pm 32,9$ ng/ml, der Zeitpunkt der höchsten Konzentration im Blut (t_{\max}) lag bei $43,3 \pm 24$ Minuten. Auffällig ist die ebenfalls recht hohe Streuung der Untersuchungsergebnisse von MATALKA et al. (2002) und LEFEBVRE et al. (1999). Diese Konzentrationen sind grundsätzlich auch als effektive Konzentration beim Vogel anzunehmen. Damit war die verwendete Dosierung von 2,5 mg/kg als zu hoch einzustufen.

Neben der Halbierung der Dosis wurde im zweiten Teil der Studie auch das Blutentnahmeintervall gekürzt. Das Resultat zeigte einen Enalaprilat-Peak mit 116,1 ng/ml bereits nach einer halben Stunde, ebenfalls bereits bei der ersten entnommenen Blutprobe, an. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Enalapril bei Tauben bereits im Kropf absorbiert und gleich darauf zu Enalaprilat metabolisiert wird. Auch beim zweiten Versuch sank die Wirkstoffkonzentration nach acht Stunden auf 14,5 ng/ml. Die Abflutung des Enalaprilats nahm einen gleichmäßigeren Verlauf und ist auch eher mit den Ergebnissen von LEFEBVRE et al. (1999) beim Säuger vergleichbar.

Die relativ hohen Standardabweichungen deuten auf individuelle Unterschiede in der Verstoffwechslung des Medikamentes hin. Hier spielen unterschiedliche Faktoren bei der Resorption, Metabolisierung und Elimination eine Rolle. Bei den oben zitierten Messungen bei Hunden und Menschen (MATALLKA et al. (2002) und LEFEBVRE et al. (1999)) fiel allerdings auf, dass die Standardabweichungen dieses Versuches mit denen der Quellenangaben vergleichbar sind. Dementsprechend können die erhaltenen pharmakokinetischen Werte wie auch beim Säuger und beim Menschen nur als Anhaltspunkt für ein effektives Dosierungsschema dienen. Individuelle Unterschiede sind möglich und sollten bei der Dosisanpassung berücksichtigt werden.

TOUTAIN et al. (2000) erhielten nach oraler Applikation von 0,5 mg/kg KM Enalapril bei Hunden einen AUC_{0-13} -Wert für Enalaprilat von 23585 ng*min/ml. Umgerechnet entspricht dies 393,15 ng*h/ml. In der vorliegenden Studie ergab sich nach oraler

Applikation von 1,25 mg/kg, also der 2,5-fachen Dosis, ein AUC-Wert von 396,25 ng*h/ml. Dies spricht dafür, dass bei Tauben im Vergleich zum Hund der Wirkstoff nicht im gleichen Maße nach oraler Applikation im Blutplasma zur Verfügung steht. Es war eine höhere Dosierung erforderlich, um vergleichbare Blutspiegel zu erreichen. Bezieht man dazu die im Vergleich geringere Halbwertszeit von 2,68 h bei den Tauben (angegebener Wert beim Hund: 10,5 h (LÖSCHER u. UNGEMACH 2006)) sowie die errechnete Clearance (46,43 ml/(g*min)) mit ein, so wird deutlich, dass Enalapril im Vergleich zum Hund sehr schnell resorbiert und ebenso sehr schnell aus dem Taubenblut wieder eliminiert wird. Auch die MRT ist vergleichsweise deutlich geringer und bestätigt die kurze Verweildauer des Wirkstoffs im Taubenplasma. Im Unterschied hierzu zeigte die gemessene C_{\max} bei den Tauben mit 116,1 ng/ml im Vergleich zu einer C_{\max} von 43,9 ng/ml, wie sie bei TOUTAIN et al. (2000) bei gesunden Hunden gemessen wurde, eine konzentrationsabhängige Linearität der C_{\max} -Werte.

Basierend auf diesen Ergebnissen ist somit nicht die erreichte Maximalkonzentration entscheidend für die Dosisfindung von Enalaprilat bei Tauben, sondern vielmehr die rasche Absorption (C_{\max} bereits beim ersten Messpunkt), Metabolisierung und Elimination, welche in der im Vergleich zum Säuger zu einer relativ geringeren AUC führte. Hierdurch wird die notwendige höhere Dosierung bei Tauben begründet.

5.4.4 Zusammenfassung der Pharmakokinetikstudie

Die schnelle Resorption von Enalapril sowie die rasche Metabolisierung zu Enalaprilat sprechen für eine sehr gute Bioverfügbarkeit dieses ACE-Hemmers nach oraler Applikation bei Tauben. Schlussfolgernd kann eine Dosierung von 1,25 mg/kg KM bei zwei- bis dreimaliger Applikation pro Tag bei Vögeln empfohlen werden. Der dreimaligen Applikation wäre aus pharmakokinetischer Sicht der Vorzug zu geben, dem stehen allerdings die Durchführbarkeit sowie der mit der Applikation verbundene Stress gegenüber. Bezüglich der Wirksamkeitsdauer ist auch zu berücksichtigen, dass der Blutspiegel von ACE nicht die Konzentration des Hemmstoffes am Ort der Wirkung wiedergibt, sondern dass aufgrund der Rezeptorbindung von einer deutlich längeren

Wirkung ausgegangen werden kann. Des weiteren zeigen auch Studien bei Hunden, bei denen die Halbwertszeit der freien Fraktion der ACE-Hemmer zwischen 10 Minuten und 2 Stunden liegt (LEFEBVRE et al. 2007), dass eine häufigere Applikation zwar der Pharmakokinetik entsprechend sinnvoll, im klinischen Einsatz jedoch nicht erforderlich ist. So ist es bei den ACE-Hemmern der zweiten Generation ausreichend, wenn sie ein- bis zweimal täglich eingegeben werden, um bei Hunden eine anhaltende Wirkung zu erzielen (SPONER 2002).

5.5 Abschließende Beurteilung der Studie und Ausblick

Schlussfolgernd aus den Ergebnissen dieser Studie kann gesagt werden, dass die positiven Eigenschaften, die bei der Applikation von Enalapril bei Säugetieren bekannt sind, auch für Vögel bestätigt werden konnten. Eine gute Verträglichkeit und eine schnelle Anflutung in den Blutgefäßen, also da, wo das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angreift, konnten bestätigt werden. Damit steht der Vogelmedizin ein sicheres Medikament zur Behandlung von Herzinsuffizienz zur Verfügung. Aufbauend auf diesen Ergebnissen wurden erste pharmakokinetische Studien bei Amazonen durchgeführt (eigene Untersuchungen, unveröffentlicht), die hier erhaltenen Werte stützen diese Erkenntnisse. Weitergehende Versuche, die sich mit der Wirkung von Enalapril bei klinisch auffälligen Patienten beschäftigen, sind erforderlich, um abschließend das Potential dieses Medikaments beim Vogel beurteilen zu können.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Kathrin Pees

Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Enalapril nach oraler Einzeltierapplikation bei Brieftauben (*Columba livia* forma domestica)

Klinik für Vögel und Reptilien und Institut für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

Eingereicht im Mai 2009

97 Seiten, 117 Literaturstellen, 15 Abbildungen, 16 Tabellen, 1 Anhang

Schlüsselwörter: Enalapril, Vogel, Taube, Pharmakokinetik, Verträglichkeit

Ziel dieser Studie war es, die Verträglichkeit sowie die Pharmakokinetik des Angiotensin-Converting-Enzyme-Hemmers Enalapril nach oraler Applikation bei Brieftauben zu untersuchen. Hierdurch sollte eine effektive und sichere Dosierung für den Einsatz bei Vögeln am Beispiel der Taube bestimmt werden.

Im ersten Teil der Studie wurde zur Überprüfung der Verträglichkeit drei Gruppen mit je acht Tauben über 21 Tage Enalapril in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpermasse (KM), 10 mg/kg KM beziehungsweise ein Placebo in jeweils identischer Flüssigkeitsmenge in den Kropf appliziert. Während der Versuchsdauer wurden der Gesundheitsstatus sowie die Wasser- und Futteraufnahme regelmäßig kontrolliert und es wurden klinische, hämatologische, blutchemische und elektrokardiographische Kontrolluntersuchungen durchgeführt. Zwischen den Gruppen ergab sich an wenigen Tagen ein signifikanter Unterschied in der Wasseraufnahme. An zwei Untersuchungstagen waren die Kaliumwerte in allen Gruppen signifikant gegenüber den anderen Untersuchungstagen erhöht. Beide Veränderungen konnten aber nicht mit der Applikation bzw. der Dosierung von Enalapril in Zusammenhang gebracht werden. Weitere signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurden zu keinem Zeitpunkt und bei keiner Untersuchung festgestellt. Die Ergebnisse dieser Studie belegen die gute

Verträglichkeit von Enalapril nach oraler Verabreichung auch in höheren Dosierungen und über einen längeren Zeitraum.

Der zweite Teil der Studie diente der Festlegung einer geeigneten Dosierung von Enalapril bei Vögeln. Hierzu wurde zunächst 12 Tauben eine Dosis von je 2,5 mg/kg KM Enalapril in den Kropf appliziert und es wurden nach 2, 4, 6, 8, 12, 24 und 36 Stunden Blutproben entnommen. Mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC) wurde eine Verlaufskurve zur Enalaprilat-Konzentration im Blutplasma erstellt. Die maximale Konzentration (C_{\max}) wurde hierbei bereits bei der ersten Blutentnahme gemessen und erwies sich mit im Mittelwert $388,2 \pm 174,1$ ng/ml als im Vergleich zu Werten beim Säuger sehr hoch. Im Anschluss wurde 12 Tauben eine Dosis von je 1,25 mg/kg KM Enalapril in den Kropf appliziert und es wurden Blutproben nach ½, 1, 1½, 2, 4, 6 und 8 Stunden entnommen. Der mittlere C_{\max} -Wert lag bei $116,1 \pm 70,2$ ng/ml und stellte sich ebenfalls bei der ersten Blutentnahme ein. Die Halbwertszeit lag im Mittel bei 2,68 Stunden, die Area under the Curve (AUC_{0-8}) betrug 396,25 ng*h/ml. Bei beiden Versuchen lag die Wirkstoffkonzentration nach 8 Stunden unter 15 ng/ml. Die nach Applikation von 1,25 mg/kg Enalapril berechnete AUC entspricht weitgehend der für Hunde nach oraler Applikation von 0,5 mg/kg Enalapril angegebenen AUC. Dieser Parameter wie auch die kurze Halbwertszeit und die bereits bei den ersten Messungen erreichte Maximalkonzentration belegen die rasche Absorption, Metabolisierung und Elimination des Wirkstoffes und rechtfertigen die Empfehlung einer Dosierung von 1,25 mg/kg KM Enalapril zweimal täglich.

7 SUMMARY

Kathrin Pees

Pharmacokinetics and Compatibility of Enalapril in Racing Pigeons (*Columba livia* forma domestica) after Oral Administration

Clinic for Birds and Reptiles and Institute of Pharmacology, Pharmacy and Toxicology,
Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in May 2009

97 pages, 117 references 15 figures, 16 tables, 1 appendix

Keywords: enalapril, bird, pigeon, pharmacokinetics, compatibility

The aim of this study was to examine the compatibility as well as the pharmacokinetics of the angiotensin-converting enzyme inhibitor enalapril after oral application in racing pigeons. Results should help to determine an effective and safe dosage for the application in birds using the pigeon as a model.

In the first part of the study the compatibility was examined using three groups with each eight pigeons. An enalapril dosage of 5 mg/kg body mass (BM), 10 mg/kg body mass respective a placebo was applied in a defined volume of fluid into the crop over a period of 21 days. During the test period health status as well as water and food consumption were checked regularly and clinical, haematological, blood-chemical as well as ECG examinations were done. For the water consumption a significant difference was found between the groups on few single days. On two days the plasma potassium concentration was significantly increased in all groups in comparison to the other examination days. However, these findings were not correlated to the application or dosage of enalapril. No further significant differences between the groups were found neither at any time point nor in any examination. The results of this study prove the good compliance of enalapril after oral administration even in high concentrations and over a long period.

The second part of the study was designed to determine an effective dosage of enalapril in birds. In a first trial a dose of 2.5 mg/kg BM enalapril was applied into the crop in 12 pigeons. After 2, 4, 6, 8, 12, 24 and 36 hours blood samples were taken. Using High performance liquid Chromatography (HPLC) a time-concentration chart was calculated for enalaprilat. The maximum concentration (C_{\max}) was measured already at the first sampling point. With a mean value of 388.2 ± 174.1 ng/ml it was very high compared to values measured in mammals. In a second trial 12 pigeons was applied a dose of 1.25 ng/ml BM enalapril into the crop and blood samples were taken after 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 and 8 hours. For this trial, a mean C_{\max} of 116.1 ± 70.2 ng/ml was found also at the first sampling point. Half-life time was 2.68 hours, the Area und the Curve (AUC_{0-8}) was calculated to be 396.25 ng*h/ml. After both trails, measured plasma concentrations of enalapril were below 15 ng/ml 8 hours after administration. The AUC calculated after oral administration of 1.25 mg/kg BM enalapril was well within the range of the AUC in dogs after oral administration of 0.5 mg/kg. This parameter as well as short half-life time and the C_{\max} measured already at the first sampling points show the rapid absorption, metabolism and elimination of the applied drug. They justify a recommendation of a dosage of 1.25 mg/kg BM enalapril given twice daily.

8 LITERATURVERZEICHNIS

1. Adams HR. Drugs acting on the cardiovascular system. In: Booth NH, McDonald LE, editors. *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. 6th ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 1988. p. 516.
2. Alvarez Maldonado MVZ. Reporte Preeliminar: Digitalizacion en pollos de engorda como metodo preventivo en el sindrome ascitico. *Proceedings of the 35th Western Poultry Disease Conference*. 1986. p. 133.
3. Antonaccio MJ. Inhibitors of the renin-angiotensin system as new antihypertensive agents. *Clin Exp Hypertens A*. 1982;4(1-2):27-46.
4. Anzenbacherová E, Anzenbacher P, Macek K, Květina J. Determination of enzyme (angiotensin convertase) inhibitors based on enzymatic reaction followed by HPLC. *J Pharm Biomed Anal*. 2001;24(5-6):1151-6.
5. Atlas SA, Niarchos AP, Case DB. Inhibitors of the renin-angiotensin-system. Effects on blood pressure, aldosterone secretion and renal function. *Am J Nephrol*. 1983;3:118-27.
6. Biller B, Hörauf A, Kraft W. Die Behandlung der Mitralkappeninsuffizienz des Hundes mit dem ACE-Hemmer Enalapril. *Tierarztl Prax*. 1998;26(K):21-30.
7. Braun EJ. Comparative renal function in reptiles, birds and mammals. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 1998;7:62-71.
8. Braun S, Krautwald-Junghanns M-E, Straub J. Zu Art und Häufigkeit von Herzerkrankungen bei in Deutschland in Gefangenschaft gehaltenen Papageienvögeln. *Dtsch Tierarztl Wochenschr*. 2001;109:253-60.
9. Campbell TW. Avian Hematology. In: Campbell TW, editor. *Avian Hematology and Cytology*. 2nd ed. Ames, Iowa: Iowa State University Press; 1995. p. 3-19.

10. Carpenter JW. Exotic Animal Formulary. 3rd ed. St. Louis, MO: Elsevier Saunders; 2005. p. 274.
11. Carretero A, König HE, Liebich HG, Hinterseher C, Korbel R. Harnorgane (*Organa urinaria*). In: König HE, Korbel R, Liebich HG, editors. Anatomie und Propädeutik des Geflügels. Stuttgart: F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft; 2008. p. 141-8.
12. Christen C. Blutchemische Parameter. In: Pees M, editor: Leitsymptome bei Papageien und Sittichen. Stuttgart: Enke Verlag; 2004. p. 212-4.
13. Cole J, Ertroy D, LIN H, Sutliff RL, Ezan E, Guyene TT, et al. Lack of Angiotensin II-facilitated erythropoiesis causes anemia in angiotensin-converting enzyme-deficient mice. *J Clin Invest*. 2000;10(11):1391-8.
14. Cooper ME, Webb RL, de Gasparo M. Angiotensin receptor blockers and the kidney: possible advantages over ACE inhibition? *Cardiovasc Drug Rev*. 2001;19(1):75-86.
15. Cushman DW, Cheung HS, Sabo EF, Ondetti MA. Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptocaptoanoyl amino acids. *Biochemistry*. 1977;16:5484-91.
16. Cushman DW, Ondetti MA. History of the design of captopril and related inhibitors of angiotensin converting enzyme. *Hypertension*. 1991;17:589-92.
17. Cushman DW, Wang FL, Fung WC, Harvey CM, DeForrest JM. Differentiation of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors by their selective inhibition of ACE in physiologically important target organs. *Am J Hypertens*. 1989;2(4):294-306.
18. De Wit M, Schoemaker NJ. Clinical approach to avian cardiac disease. *Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine*. 2005;14:6-13.

19. Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie. Z Klin Chem Klin Biochem. 1970;8:182.
20. Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie. Z. Klin Chem Klin Biochem. 1972;10:658.
21. Deutsche Gesellschaft für klinische Chemie. Z. Klin Chem Klin Biochem. 1977;15:249.
22. Dorrestein GM. Physiology of the Avian Cardiac System. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, Quesenberry K, editors. Avian Medicine and Surgery. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997 a. p. 491.
23. Dorrestein GM. Physiology of the Urogenital System. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, Quesenberry K, editors. Avian Medicine and Surgery. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997 b. p. 622-4.
24. Dorrestein GM. Infectious Diseases. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, Quesenberry K, editors. Avian Medicine and Surgery. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997 c. p. 262.
25. Erdos EG. The angiotensin I converting enzyme. Fed Proc. 1977;36(5):1760-5.
26. Evered MD, Fitzsimons JT. Drinking and changes in blood pressure in response to precursors, fragments and analogues of angiotensin II in the pigeon *Columba livia*. J Physiol. 1981;310:353-66.
27. Förstermann U. Pharmakologie des kardiovaskulären Systems: die Blutgefäße. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. München: Urban & Fischer; 2001. p. 479-85.
28. Franová S, Nosál'ová G, Antosová M, Nosal S. Enalapril and Diltiazem co-administration and respiratory side effects of Enalapril. Physiol Res. 2005;54(5):515-520.

29. Freudenthaler SM, Schreeb K-H, Körner T, Gleiter CH. Angiotensin II increases erythropoietin production in healthy human volunteers. *Eur J Clin Invest.* 1999;(29):816-23.
30. Fromm M, Hierholzer K. Endokrine Funktionen. In: v. Engelhardt W, Breves G, editors. *Physiologie der Haustiere.* Berlin: Enke-Verlag; 2000. p. 282-4.
31. Fudge A. Laboratory Reference Ranges for selected Avian, Mammalian and Reptilian Species. In: Fudge A, editor. *Laboratory Medicine, Avian and Exotic Pets.* Philadelphia: Saunders Company; 2000. p. 376-88.
32. Gainer JV, Morrow JD, Loveland A, King DJ, Brown NJ. Effect of Bradykinin-receptor blockade on the response to Angiotensin-converting-enzyme inhibitor in normotensive and hypertensive subjects. *N Engl J Med.* 1998;339(18):1285-92.
33. Garrison JC, Peach MJ. Renin and Angiotensin. In: Goodman LS, Gilman A, editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 8th ed. New York: Pergamon Press; 1990. p. 749-63.
34. Goldstein DL, Braun EJ. Structure and concentrating ability in the avian kidney. *Am J Physiol.* 1989;256:501-9.
35. Goldstein DL, Skadhauge E. Renal and Extrarenal Regulation of Body Fluid Composition. In: Whitow GC, editor. *Sturkie's Avian Physiology.* 5th ed. New York: Academic Press; 1998. p. 265-97.
36. Hagner D. Störarme EKG-Ableitung und Signalverarbeitung. Voraussetzung zur EKG-getriggerten Echokardiographie beim Vogel. Gießen – Friedberg, Fachhochschule, Fachber. Techn. Gesundheitswesen, biomedizinische Technik, Diplom-Arbeit; 1996.

37. Hamlin RL, Nakayama T. Comparison of some pharmacokinetic parameters of 5 angiotensin-converting enzyme inhibitors in normal beagles. J Vet Intern Med. 1998;12(2):93-5.
38. Hamlin RL, Stalnaker PS. Basis for the use of digoxin in small birds. J Vet Pharmacol Therap. 1987;10:354-6.
39. Harr KE. Diagnostic Value of Biochemistry. In Harrison GJ, Lightfoot TL, editors. Clinical Avian Medicine. 2nd ed. Palm Beach, Florida: Spix Publishing; 2006. p. 615-27.
40. Hess L. Corticosteroid synthesis and metabolism in birds. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine. 2002;11:65-70.
41. Hochleithner M. Biochemistries. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, editors. Avian Medicine: Principles and Application. Florida: Wingers Publishing; 1994. p. 224-45.
42. Holmes WN, Cronshaw J, Redondo JL. The ontogeny of adrenal steroidogenic function in the mallard (*Anas platyrhynchos*). In: Wada M, Ishii S, Scanes CG, editors. Endocrinology of birds. Molecular to behavioral. Berlin: Springer Verlag; 1990. p. 66.
43. Hudelson KS, Hudelson PM. Endocrine Considerations. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, editors. Clinical Avian Medicine. 2nd ed. Palm Beach, Florida: Spix Publishing; 2006. p. 555.
44. Hummel G. Herz, Blutkreislauf. In: Hummel G, editor. Anatomie und Physiologie der Vögel. Stuttgart: Verlag Eugen Ulmer; 2000. p. 83-94.
45. Jackson EK, Garrison JC. Renin and Angiotensin. In: Goodman LS, Gilman A, editors. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. New York: The McGraw-Hill Companies; 1995. p. 733-45.

46. Javadi S, Kooistra HS, Rijnberk A. Renin-angiotensin (Aldosterone) System in companion animal medicine. EJCAP. 2003;13:145-8.
47. Johnson OW. Urinary organs In: King AS, McLelland J, editors. Form and Function in Birds, Vol.1. London: Academic Press; 1979. p. 211-6.
48. Johnson-Delany C, Harrison L. Exotic companion medicine handbook. Lake Worth, Florida: Wingers Publishing; 1996. p. 64.
49. Keene BW, Glaus T. Herz-Kreislauf-Erkrankungen. In: Horzinek MC, Schmidt V, Lutz H, editors. Krankheiten der Katze. Stuttgart: Enke Verlag; 2003. p. 249.
50. Keeton TK, Campbell WB. The pharmacological alteration of renin release. Pharmacol Rev. 1980; 32:81-227.
51. Kersten U, Morisse B. Therapie der Herzinsuffizienz. In: Niemand HG, Suter PF, editors. Praktikum der Hundeklinik. Berlin: Parey Buchverlag; 2001. p. 600-1.
52. Kirsten R, Nelson K, Kirsten D, Heintz B. Clinical pharmacokinetics of vasodilators. Part I. Clin Pharmacokinet. 1998;34(6):457-82.
53. Krautwald-Junghanns ME, Bartels T, Richter A, Pees M. Untersuchungen zum Einfluss ausgewählter Zwangsmaßnahmen auf hämatologische und blutchemische Parameter von Brieftauben (*Columba livia* f. dom). Dtsch Tierarztl Wochenschr. 2006;113:368-73.
54. Krautwald-Junghanns ME, Braun S, Pees M, Straub J, Valerius HP. Research on the anatomy and pathology of the psittacine heart. J Avian Med Surg. 2004;18(1):2-11.

55. Lane R.A. Avian haematology: basic cell identification and WBC count determination. Proceedings of International Conference. Zool Avian Med. 1987. p. 290-7.
56. Lefebvre HP, Brown SA, Chetnoul V, King JN, Pouchelon JL, Toutain PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in veterinary medicine. Curr Pharm Des. 2007;13(13):1347-61.
57. Lefebvre HP, Laroute V, Concordet D, Toutain PL. Effects of renal impairment on this disposition of orally administered enalapril, benazepril, and their active metabolites. J Vet Intern Med. 1999;13(1):21:7.
58. Lefebvre HP, Toutain PL. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in the therapy of renal diseases. J Vet Pharmacol Therap. 2004;27:265-81.
59. Lichtenberger M. Emergency Case Approach to Hypotension, Hypertension and Acute Respiratory Distress. Proceedings of the Association of Avian Veterinarians Annual Conference. San Antonio. 2006. p. 283-6.
60. Lierz M. Endoskopische Diagnostik. In: Pees M, editor: Leitsymptome bei Papageien und Sittichen. Stuttgart: Enke Verlag; 2004. p. 185-92.
61. Löscher W, Ungemach FR. Kreislaufwirksame Pharmaka. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, editors. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7th ed. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH; 2006. p. 152-4.
62. Löscher W. Pharmaka mit Wirkung auf das autonome (vegetative) Nervensystem. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, editors. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7th ed. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH; 2006. p. 33-5.

63. Lumeij JT, Ritchie BW. Cardiology. In Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, editors. Avian Medicine: Principles and Application. Lake Worth, Florida: Wingers Publishing; 1994. p. 695-722.
64. Lumeij JT, Stokhof AA. Electrocardiogram of the racing pigeon (*Columba livia* f. domestica). Res Vet Sci. 1985;38:275-8.
65. Lumeij JT, Wolfswinkel J. Blood chemistry reference values for the use in columbine hepatology. In: Lumeij JT, editor. A contribution to clinical investigative methods for birds, with special reference to the racing pigeon (*Columba livia* f. domestica), University of Utrecht, PhD Thesis. 1987. p. 44-5.
66. Lumeij JT. Appendix: Hematology and Biochemistry – Columbiformes. In: Ritchie BW, Harrison GJ, Harrison LR, editors. Avian Medicine: Principles and Application. Lake Worth, Florida: Wingers Publishing; 1994. p. 1339-40.
67. Lumeij JT. Pathophysiology, Diagnosis and treatment of renal disorders in birds of prey. In: Lumeij LT, Remple D, Redig PT, Lierz M, Cooper JE, editors. Raptor Biomedicine III including Bibliography of Diseases of Birds of Prey. Lake Worth, Florida: Zoological Education Network; 2000. p. 169-78.
68. MacFadyen RJ, Meredith PA, Elliott HI. Enalapril clinical pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship. An overview. Clin Pharmacol. 1993;25:274-82.
69. Malvin RL. Some Comparative Aspects of the Renin-Angiotensin System. The Physiologist. 1984;27(5):367-73.
70. Manley HJ. Role of angiotensin-converting-enzyme inhibition in patients with renal disease. Am J Health Syst Pharm. 2000;57:12-8.
71. Matalaka K, Arafat T, Hamad M, Jehanli A. Determination of enalapril by enzyme linked immunosorbent assays: application to pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. Fundam Clin Pharmacol. 2002;16(3):237-44.

72. McDonald SE. Anatomical and physiological characteristics of birds and how they differ from mammals. Proceedings of the Association of Avian Veterinarians Annual Conference. Phoenix. 1990. p. 372-89.
73. Meteyer CU, Rideout BA, Gilbert M, et al: Pathology and proposed pathophysiology of diclofenac poisoning in free-living and experimentally exposed Oriental white-backed vultures (*Gyps bengalensis*). J Wildl Dis. 2005;41(4):707-16.
74. Möstl E. Spezielle Endokrinologie In: v. Engelhardt W, Breves G, editors. Physiologie der Haustiere. Berlin: Enke-Verlag; 2000. p. 510.
75. Oglesbee B, Oglesbee M. Results of postmortem examination of psittacine birds with cardiac disease: 26 cases (1991-1995), J Am Vet Med Assoc. 1998;212:1737-42.
76. Orosz S. Anatomy of the Avian Cardiac System. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, Quesenberry K, editors. Avian Medicine and Surgery. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997 a. p. 489.
77. Orosz S. Anatomy of the Urogenital System. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, Quesenberry K, editors. Avian Medicine and Surgery. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997 b. p.614-6.
78. Orosz S. The Endocrine System. In: Altman RB, Clubb SL, Dorrestein GM, Quesenberry K, editors. Avian Medicine and Surgery. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1997 c. p. 475-81.
79. Orosz S. Avian Cardiovascular System: Anatomy and Physiology for the Clinician. Proceedings of the Association of Avian Veterinarians Annual Conference. New Orleans; 2004. p. 3-9.

80. Palm D, Hellenbrecht D, Quiring K. Pharmakotherapie von Hypertonie, Hypotonie, obstruktiven Atemwegserkrankungen und vaskulären Kopfschmerzen. In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K, editors. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Mannheim: BI-Wissenschaftsverlag; 1992. p. 183-6.
81. Pauletto P, Pessina AC, Pagnan A, Thiene G, Semplicini A, Vescovo G, Angelini A, Dal Pacu C et al. Evidence of reduced atherosclerotic lesions in broad breasted white turkeys treated with oxprenolol. *Artery*. 1985;12,220-33.
82. Pedersoli WM, Ravis WR, Lee HS, Krista LM, Spano JS. Pharmacokinetics of single doses of digoxin administered intravenously to ducks, roosters and turkeys. *Am J Vet Res*. 1990;51(11):1751-5.
83. Pees M, Krautwald-Junghanns ME. Therapy of cardiac diseases: possibilities and limitations. *Proceedings of the Association of Avian Veterinarians Annual Conference*. New Orleans; 2004. p. 35-9.
84. Pees M, Schmidt V, Coles B, Krautwald-Junghanns ME. Diagnosis and long-term therapy of right-sided heart failure in a yellow-crowned amazon (*Amazona ochrocephala*). *Vet Rec*. 2006 a;158:445-7.
85. Pees M, Straub J, Krautwald-Junghanns ME. Evaluating and treating the cardiovascular system. In: Harrison GJ, Lightfoot TL, editors. *Clinical Avian Medicine*, vol 1. Palm Beach, Florida: Spix Publishing; 2006 b. p. 379-94.
86. Pees M. Medikamentenverzeichnis. In: Pees M, editor. *Leitsymptome bei Papageien und Sittichen*. Stuttgart: Enke Verlag; 2004. p. 220.
87. Plump DC. *Veterinary drug handbook*. 5th ed. Ames, Iowa: Blackwell Publishing Professional; 2005. p. 420-2.

88. Reauz B, Scope A, Hauska H, Vasicek L. Vergleich hämatologischer Untersuchungsmethoden bei Vögeln. Tierarztl Prax. 1999;27(K):65-70.
89. Ruberte J, König HE, Liebich H-G. Harnorgane (*Organa urinaria*). In: König HE, Liebich H-G, editors. Anatomie und Propädeutik des Geflügels. Stuttgart: F.K. Schattauer Verlagsgesellschaft; 2001. p. 159-60.
90. Sanoski CA. Aliskiren: an oral direct Renin inhibitor for the treatment of hypertension. Pharmacotherapy. 2009;29(2):193-212.
91. Savary K, Michaud A, Favier J, Larger E, Corvol P, Gasc J-M. Role of the renin-angiotensin system in primitive erythropoiesis in the chick embryo. Blood. 2005;105(1):103-10.
92. Scope A. Klinischer Untersuchungsgang. In: Kaleta EF, Krautwald-Junghanns ME, editors. Kompendium der Ziervogelkrankheiten. Hannover: Schlütersche Verlagsanstalt; 2007 a. p. 61-7.
93. Scope A. Untersuchung des Blutes. In: Kaleta EF, Krautwald-Junghanns ME, editors. Kompendium der Ziervogelkrankheiten. Hannover: Schlütersche Verlagsanstalt; 2007 b. p. 88-95.
94. Skadhauge E. Exkretion bei Vögeln und Osmoregulation bei Fischen. In: v. Engelhardt W, Breves G, editors. Physiologie der Haustiere. Berlin: Enke-Verlag; 2000. p. 284-6.
95. Smith FM, West NH, Jones DR. The Cardiovascular System. In: Whittow GC, editor. Sturkie's Avian Physiology. 5th ed. San Diego, CA: Academic Press; 2000. p. 182-6.
96. Sponer G. Pharmakologie des Herz-Kreislauf-Systems. In: Frey HH, Löscher W, editors. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin. Stuttgart, Enke Verlag; 2002. p. 147-69.

97. Straub J, Pees M, Enders F, Krautwald-Junghanns ME. Pericardiocentesis and the use of enalapril in a Fischer's lovebird. *Vet Rec.* 2003;152(1):24-6.
98. Tabascova SA, Kimmel CA. Enalapril: pharmacokinetic/dynamic inferences for comparative developmental toxicity. *Reprod Toxicol.* 2001;15(5):467-78.
99. Takai Y, Kobayashi H. Hormonal regulation of water and sodium intake in birds. In: Wada M, Ishii S, Scanes CG: *Endocrinology of birds. Molecular to behavioral.* Berlin: Springer Verlag; 1990. p. 171-86.
100. Tocco DJ, de Luna FA, Duncan AE, Vassil TC, Ulm EH. The physiological disposition and metabolism of enalapril maleate in laboratory animals. *Drug Metab Dispos.* 1982;10:15-9.
101. Toutain PL, Lefebvre HP, Laroute V. New insights on effect of kidney insufficiency on disposition of angiotensin-converting enzyme inhibitors: Case of enalapril and benazepril in dogs. *J Pharmacol Experim Therap.* 2000;292(3):1094-103.
102. Toutain PL, Lefebvre HP. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationships for angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Vet Pharmacol Therap.* 2004;27:515-25.
103. Town, M-H, Gehen S, Hammer B, Ziegenhorn G. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1985;23:591.
104. Ungemach FR. Herzwirksame Pharmaka. In: Löscher W, Ungemach FR, Kroker R, editors. *Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren.* 7th ed. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH; 2006 a. p. 131-9.
105. Ungemach FR. Anhang: Umrechnung von Humandosierungen für Tiere, Dosierungsangaben, -berechnungen und Maßeinheiten. In: Löscher W,

- Ungemach FR, Kroker R, editors. Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren. 7th ed. Stuttgart: Parey in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH; 2006 b. p. 526.
106. Verstappen FA, Lumeij JT, Bronneberg RG. Plasma chemistry reference values in ostriches. *J Wildl Dis.* 2002;38(1):154-9.
107. Vogel K. Die Taube. Biologie, Haltung, Fütterung. 3rd ed. Berlin: VEB Deutscher Landwirtschaftsverlag; 1984. p. 25.
108. von Engelhardt W. Zentrale Kreislaufregulation. In: v. Engelhardt W, Breves G, editors. *Physiologie der Haustiere.* Berlin: Enke-Verlag; 2000. p.186-7.
109. Waibl H, Sinowatz F. Harn- und Geschlechtsapparat. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, editors. *Anatomie der Haustiere, vol V: Anatomie der Vögel.* Hamburg: Verlag Parey; 1992 a. p. 224-34.
110. Waibl H, Sinowatz F. Kreislaufapparat und lymphatisches System. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, editors. *Anatomie der Haustiere, vol V: Anatomie der Vögel.* Hamburg: Verlag Parey; 1992 b. p. 283-330.
111. Waldron TL, Antonaccio MJ, Murthy VS. Reversal of bradykinin-induced reflex tachycardia to bradycardia by captopril; evidence for prostacyclin involvement. *Eur J Pharmacol.* 1982;23;79(3-4):283-92.
112. Wendler R. Ein Beitrag zur Zusammensetzung der aeroben Bakterienflora im Kot gesunder körnerfressender Ziervögel [Dissertation]. Berlin: Univ., Fachber. Veterinärmedizin; 1984.
113. Wilson JX, Pham DV, Tan-Wilson HI. Angiotensin and converting enzyme regulate extrarenal salt excretion in ducks. *Endocrinology.* 1985;117(1):135-40.
114. Wilson JX. The renin-angiotensin system in birds. In: Hughes M, Chadwick A, editors. *Progress in Avian Osmoregulation.* Leeds: Leeds Philosoph Lit Soc.; 1989. p. 61-79.

115. Wilson JX. The renin-angiotensin system in nonmammalian vertebrates. *Endocr Rev.* 1984;5(1):45-61.
116. Wilson RC, Zenoble RD, Horton CR, Ramsey DT. Single dose digoxin pharmacokinetics in quaker conure. *J Zoo Wildl Med.* 1989;20:432-4.
117. Yang HY, Erdös EG, Levin Y. A dipeptidyl carboxypeptidase that converts angiotensin I and inactivates bradykinin. *Biochim Biophys Acta.* 1970;214(2):374-6.

9 Anhang

Tabelle A.1 gibt den Tagesdurchschnittsverbrauch pro Tier an Futter und Wasser je Gruppe im Mittelwert wieder, da das verworfene Futter nur gruppenweise rückgemessen werden konnte. Auch beim Wasser wurde der Korrekturfaktor für die Verdunstung gruppenweise angewendet. Die Tabellen A.2 bis A.14 geben die bei den untersuchten Tauben erhobenen Einzelwerte für die Untersuchungen der Verträglichkeitsstudie wieder.

Tabelle A.1: Täglicher Trinkwasserverbrauch (ml), Einzelwerte über 28 Tage von den Gruppen A, B ,C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tag	Futtermittelverbrauch je Taube [g]			Wasserverbrauch je Taube[g]		
	A	B	C	A	B	C
-6	21	22	19	19	16	16
-5	25	22	18	22	18	20
-4	34	35	22	28	21	24
-3	31	29	19	28	23	25
-2	28	35	22	32	24	27
-1	29	33	24	32	27	29
0	35	38	25	34	25	27
1	25	28	18	28	22	22
2	25	33	15	34	21	21
3	29	36	26	30	22	23
4	29	31	21	31	23	23
5	22	30	17	28	21	26
6	35	34	25	32	27	25
7	29	26	19	33	23	24

Tabelle A.1 Fortsetzung:

Tag	Futtermittelverbrauch je Taube [g]			Wasserverbrauch je Taube[g]		
	A	B	C	A	B	C
8	30	29	22	34	23	24
9	30	24	24	36	25	29
10	30	31	26	36	25	25
11	29	27	21	33	22	25
12	30	27	25	36	26	25
13	30	26	25	37	24	26
14	32	28	25	50	25	27
15	27	25	23	48	26	25
16	32	26	24	39	25	25
17	30	28	23	38	26	27
18	34	25	26	44	26	25
19	32	29	25	38	24	25
20	33	26	28	43	24	28
21	32	26	24	41	26	24
22	30	29	22	34	23	24
23	30	24	24	36	25	29
24	30	31	26	36	25	25

Tabelle A.2: Körpermasseentwicklung, Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen -6, 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag -6	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	604	583	557	535	546
2	A	595	545	525	529	542
3	A	511	476	463	463	461
4	A	605	572	564	568	572
5	A	580	542	527	532	535
6	A	554	543	537	538	552
7	A	515	505	490	499	503
8	A	575	583	590	588	583
9	B	562	525	521	522	529
10	B	481	469	464	464	460
11	B	600	539	513	512	528
12	B	564	553	554	559	560
13	B	536	464	431	420	414
14	B	640	597	571	584	580
15	B	570	524	501	492	495
16	B	591	550	522	508	509
17	C	622	585	567	570	573
18	C	555	533	508	503	510
19	C	478	425	411	411	411
20	C	553	513	486	477	488
21	C	601	566	548	560	574
22	C	442	408	394	397	405
23	C	627	558	550	554	551
24	C	477	448	426	441	449

Tabelle A.3: Chloridkonzentration im Blutplasma (in mmol/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen -6, 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	109,7	111,2	111,5	108,8
2	A	107,6	113,4	113,4	108,2
3	A	108,7	110,5	110,8	106,2
4	A	111,5	109,5	110,8	109,1
5	A	111,5	113,6	113,1	109,9
6	A	111,4	110,9	110,8	107,9
7	A	112,7	116,2	114,1	112,6
8	A	109,7	112	105,6	108,1
9	B	107,4	108,9	109,9	111,3
10	B	109	112,3	111,3	108,1
11	B	115,2	115,2	113,3	111,5
12	B	113,5	111,6	111,7	109,4
13	B	116	117,7	113,5	109,7
14	B	111,7	112,9	109,3	107,5
15	B	113,8	116,5	113,6	110,6
16	B	116,2	118,4	119,4	115,6
17	C	112,9	112,1	110,7	110,7
18	C	112,4	116,9	115,3	110,2
19	C	112,4	111,4	109,3	107,8
20	C	112,6	115,6	113,8	112,2
21	C	109,2	110,2	109	109,5
22	C	110,6	112,7	109,8	105,3
23	C	116,4	114,9	113,3	116,2
24	C	109,4	113,6	112,9	112,7

Tabelle A.4: Natriumkonzentration im Blutplasma (in mmol/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	149	151	152	148
2	A	147	153	151	145
3	A	149	151	150	147
4	A	148	151	151	150
5	A	151	156	152	149
6	A	149	147	147	144
7	A	151	154	154	154
8	A	145	148	142	139
9	B	142	146	147	147
10	B	147	153	151	149
11	B	152	154	151	150
12	B	150	152	152	150
13	B	154	154	153	150
14	B	149	153	147	152
15	B	149	152	150	147
16	B	150	154	153	153
17	C	150	152	150	149
18	C	155	158	158	151
19	C	150	153	152	151
20	C	149	153	149	147
21	C	149	153	151	150
22	C	149	153	150	150
23	C	154	155	152	151
24	C	148	156	152	151

Tabelle A.5: Kaliumkonzentration im Blutplasma (in mmol/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	4	1,4	1,9	4,7
2	A	4,8	1,3	2,5	4,7
3	A	5,1	1,1	1,3	3,9
4	A	3,7	1,3	1,9	4,4
5	A	6,9	0,9	1,3	2,4
6	A	4,5	1,6	2,2	5,1
7	A	4,2	1,2	1,6	4
8	A	4,2	1,2	1,6	3,2
9	B	5,2	1,9	2,2	2,8
10	B	5,9	1,7	2,2	3,8
11	B	3,3	1,1	1,7	3,6
12	B	3,7	1,3	1,5	4
13	B	4,4	1,5	2,3	3
14	B	6	0,9	1,7	2,8
15	B	3,9	1,3	1,8	3,2
16	B	5,1	1,6	2	2,7
17	C	3,6	2	2,4	3,8
18	C	3,9	1,4	2,1	3,6
19	C	4,5	1,2	1,4	2,8
20	C	4,8	1,3	1,9	4,6
21	C	3,6	1,6	2	3,6
22	C	3,6	1,1	1,9	2,9
23	C	3,9	1,3	2	3,3
24	C	5,2	1,2	1,6	3,3

Tabelle A.6: Phosphatkonzentration im Blutplasma (in mmol/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	0,81	1,23	1,19	0,7
2	A	1,01	1,05	1,2	1,17
3	A	0,77	0,82	0,75	0,95
4	A	0,48	0,81	0,86	0,81
5	A	1,04	0,99	0,73	1,16
6	A	0,63	0,96	0,85	1,24
7	A	0,69	0,77	0,81	0,97
8	A	0,79	1,67	1,06	1,23
9	B	0,72	1,05	1,17	1,32
10	B	0,97	1,18	1,2	1,27
11	B	0,77	0,84	1,16	1,03
12	B	0,61	0,76	0,81	0,8
13	B	0,74	0,77	1	0,96
14	B	0,82	0,92	1,09	0,74
15	B	0,85	1,05	1,2	1,44
16	B	0,66	0,74	0,83	1,02
17	C	1,03	1,07	1,23	1,13
18	C	0,96	1,49	1,37	1,42
19	C	0,56	1,09	1,55	0,87
20	C	0,43	0,9	0,7	0,86
21	C	0,72	1,06	1,11	0,86
22	C	0,68	0,96	0,96	0,77
23	C	0,91	1,15	1,02	0,85
24	C	0,66	0,91	1,14	1,01

Tabelle A.7: Harnsäurekonzentration im Blutplasma (in $\mu\text{mol/l}$), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	473	235	423	541
2	A	614	482	489	554
3	A	766	449	482	427
4	A	474	500	414	298
5	A	642	566	432	661
6	A	582	406	400	503
7	A	424	403	604	433
8	A	453	311	521	554
9	B	612	543	591	486
10	B	407	232	314	493
11	B	202	214	739	415
12	B	488	351	202	301
13	B	308	226	564	427
14	B	590	286	676	736
15	B	445	278	484	547
16	B	342	370	535	538
17	C	583	399	372	435
18	C	290	154	183	391
19	C	553	600	522	440
20	C	282	263	336	320
21	C	682	675	557	525
22	C	579	524	613	469
23	C	793	399	372	420
24	C	765	508	609	594

Tabelle A.8: Kalziumkonzentration im Blutplasma (in mmol/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	2,42	2,36	2,41	2,54
2	A	2,26	2,13	2,08	2,24
3	A	2,29	2,27	2,33	2,42
4	A	2,12	2,19	2,17	2,32
5	A	2,39	2,29	2,23	2,37
6	A	2,27	2,08	2,14	2,24
7	A	2,18	2,16	2,13	2,29
8	A	2,92	4,99	2,44	2,8
9	B	2,26	2,15	2,14	2,2
10	B	2,2	2,18	2,14	2,28
11	B	2,29	2,22	2,23	2,31
12	B	2,31	2,37	2,43	2,41
13	B	2,33	2,25	2,25	2,32
14	B	2,3	2,13	2,13	2,32
15	B	2,67	2,4	3,25	3,83
16	B	2,23	2,16	2,17	2,16
17	C	2,24	2,2	2,19	2,36
18	C	2,23	2,14	2,19	2,2
19	C	2,34	2,38	2,37	2,34
20	C	2,21	2,09	2,12	2,19
21	C	2,32	2,26	2,23	2,35
22	C	2,27	2,25	2,25	2,37
23	C	2,28	2,23	2,26	2,27
24	C	2,34	2,42	2,27	2,4

Tabelle A.9: Kreatinkinasekonzentration im Blutplasma (in U/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	150,7	151,4	169,5	190,3
2	A	240,5	210,5	224,7	291,4
3	A	147,7	146,3	94	69,3
4	A	183,8	156,3	154,7	141,1
5	A	191,1	221,4	272,6	242,1
6	A	286,6	213,3	247,8	343,3
7	A	305,9	225,7	289	194,4
8	A	172,6	174,6	492,4	309
9	B	241,3	220,6	227,9	194,6
10	B	265,3	260,6	320,9	249,4
11	B	257,1	203,6	222,4	219,7
12	B	115,3	103,3	109,7	126,9
13	B	217,1	181	208,7	204
14	B	586,6	707,3	685,3	634,4
15	B	166,9	197,1	193,1	187,6
16	B	290,3	307,9	284,8	337,2
17	C	368,5	301,5	196,4	215,6
18	C	201,9	331,4	193,6	245,7
19	C	238,7	301,9	313,5	230,3
20	C	163,1	196	165,8	161,1
21	C	317,1	497,3	208,1	359,6
22	C	253,4	201,9	263,2	234,3
23	C	182,1	140,1	126,6	165,2
24	C	181	263,1	248,3	279,6

Tabelle A.10: Laktatdehydrogenasekonzentration im Blutplasma (in U/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	46	48	49	141
2	A	97	153	50	184
3	A	138	222	40	160
4	A	141	32	53	76
5	A	152	77	218	72
6	A	224	75	102	248
7	A	215	28	107	109
8	A	138	0	102	64
9	B	177	103	76	65
10	B	264	197	178	284
11	B	165	37	40	158
12	B	41	15	30	54
13	B	149	72	88	126
14	B	174	191	67	257
15	B	67	74	34	94
16	B	126	145	48	55
17	C	363	214	45	123
18	C	127	363	55	148
19	C	111	116	69	86
20	C	147	194	49	80
21	C	346	538	38	391
22	C	132	74	78	77
23	C	70	51	24	68
24	C	114	95	51	47

Tabelle A.11: Aspartat-Aminotransferasekonzentration im Blutplasma (in U/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	68,7	70,7	77,2	98
2	A	110,5	116,1	127,7	142,3
3	A	97,7	67,9	43,7	57,1
4	A	69,9	81,8	87,6	83
5	A	214	147,4	132	168,3
6	A	162,9	148,1	157,6	168,2
7	A	125,6	108,9	124,4	157,5
8	A	48,5	49,3	133	58,9
9	B	467,9	407,1	204,4	114,1
10	B	113,9	88,4	94,2	106,9
11	B	58,8	71,1	66,7	78
12	B	55,4	52,1	50,3	66,9
13	B	108,2	99,9	173,6	153,3
14	B	255,9	203,2	197,1	254,4
15	B	77,9	94,4	83,1	87,2
16	B	120,8	137,7	128,3	135,7
17	C	89	87,3	96	96,3
18	C	48,9	95,1	95,4	95,8
19	C	86,4	113,2	116,9	116,1
20	C	83,6	86,2	103,8	82,7
21	C	117,7	131,3	111,3	116,5
22	C	96,6	96	99,9	101,7
23	C	86,1	85,7	98,3	88,9
24	C	91,6	109	110,5	137,8

Tabelle A.12: Totalproteinkonzentration im Blutplasma (in g/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	33,5	31,4	32,2	33,6
2	A	27,3	29,8	26,8	30,6
3	A	29,8	30,7	32,8	35,2
4	A	31,7	30,1	31,6	31,7
5	A	31,7	32,8	35,4	32,4
6	A	29,6	26,3	26,8	29,2
7	A	31	29,6	31,2	35,1
8	A	31,1	33	29	26,4
9	B	28,2	26,9	27,1	28,1
10	B	26,9	27,8	28,7	29
11	B	27,8	28,9	29,6	31,1
12	B	31,9	32,2	34,5	33,8
13	B	31,7	30,5	30,7	32,8
14	B	29,9	27,4	28,4	31,4
15	B	33,5	31	34,1	35,9
16	B	27,5	25,2	24,4	23,1
17	C	32,8	30,9	31,1	32,1
18	C	33,1	27,6	28,1	25,6
19	C	32,7	33,1	34,1	31,6
20	C	29,2	26,8	27,5	25,9
21	C	30	28,5	27,5	28,9
22	C	29,7	27,4	28	29,5
23	C	32,3	31,4	31,5	31,4
24	C	31,4	34,6	30,8	30,8

Tabelle A.13: Albuminkonzentration im Blutplasma (in g/l), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	24,4	22,8	23,3	25
2	A	18,5	17,1	16,7	19,1
3	A	19,9	19,5	19,9	20,2
4	A	19,9	20,4	20,8	22,5
5	A	18,4	17,3	18,7	19
6	A	18	17,4	18,4	19,9
7	A	19	19	20,4	21,9
8	A	17,2	15,4	14,9	15,3
9	B	19,4	18,9	19,9	20
10	B	17,8	18,6	19	18,1
11	B	19	18,9	18,5	20,4
12	B	21,6	23,3	24,6	23,9
13	B	20,6	19,7	19,9	20,6
14	B	17,1	15,6	15,5	19
15	B	18,5	17,7	18	18
16	B	16,6	16	14,5	15
17	C	21,3	20,7	20,8	21,1
18	C	19	19,3	19,2	18,1
19	C	21	20,5	21,6	20,3
20	C	18,7	17,7	16,9	16,8
21	C	20,8	20,5	19,8	20,6
22	C	19	18,4	18,6	20,2
23	C	20,1	21	21,2	20,9
24	C	19,2	20,1	19,3	20,3

Tabelle A.14: Hämatokritkonzentration im Blutplasma (in %), Einzelwerte, gemessen an den Versuchstagen 0, 7, 14 und 21 von den Gruppen A, B, C (A: 5 mg Enalaprilat/kg KM, B: 10 mg Enalaprilat/kg KM, C: Kontrollgruppe)

Tauben-Nr.	Gruppe	Tag 0	Tag 7	Tag 14	Tag 21
1	A	59	58	51	58
2	A	56	54	50	57
3	A	52	50	50	57
4	A	52	48	49	58
5	A	59	55	49	59
6	A	55	55	47	53
7	A	52	56	43	66
8	A	47	48	47	50
9	B	45	49	40	49
10	B	49	50	35	55
11	B	55	56	57	60
12	B	48	46	49	51
13	B	56	59	54	57
14	B	59	50	59	64
15	B	52	52	54	55
16	B	55	46	54	49
17	C	45	42	51	54
18	C	57	55	53	60
19	C	55	55	58	45
20	C	54	45	46	55
21	C	54	35	51	54
22	C	52	47	46	53
23	C	49	49	50	50
24	C	60	58	56	55

Danksagung:

Frau Prof. Krautwald-Junghanns möchte ich meinen Dank für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Durchführung und Korrektur der Arbeit aussprechen.

Herrn Prof. Ungemach und seinem Team des Institutes für Pharmakologie, Pharmazie und Toxikologie, hier besonders Frau Dr. Demiraj, möchte ich für die hilfsbereite Unterstützung und die Nutzung der technischen Geräte und Materialien danken.

Allen Kollegen, Mitarbeitern und Freunden der Klinik für Vögel und Reptilien danke ich für die angenehme Zusammenarbeit und die unterstützende Mitarbeit bei meinen Versuchen.

Herrn Richter danke ich für die Hilfe bei der Erstellung der statistischen Ergebnisse.

Großer Dank gebührt meinen Eltern, die mich stets aufgemuntert und mir durch die Finanzierung meines Studiums diesen Weg ermöglicht haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinem Mann, Michael, für die fachliche Unterstützung und Mitbetreuung dieser Arbeit.